Die Oxydation der Sabadilla-Alkamine

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Hans-Helmut Scheltdorf

aus Frankfurt/Main

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547604_0014

Die Oxydation der Sabadilla-Alkamine

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Hans-Helmut Scheltdorf

aus Frankfurt/Main

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 7. November 1968

Dekan: Professor Dr. H. Blume
1. Berichterstatter: Dozent Dr. H. Möhrle
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Auterhoff

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

Meinem Großvater

Meinem verehrten Lehrer

Herrn Dozent Dr. Hans M ö h r l e

danke ich für die Überlassung des Themas, sowie besonders für die jederzeit gewährte großzügige Unterstützung und vielseitige Förderung.

Gleichzeitig danke ich dem Direktor des Pharmazeutisch-Chemischen Institutes, Herrn Professor Dr. Harry A u t e r h o f f , für das mir stets entgegengebrachte Wohlwollen.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
A UNTERSUCHUNGEN MIT PERJODAT	4
1. Spaltung des 3,4-Glycols	5
a) Reaktionsverlauf bei den Alkamin-N-Oxiden	6
b) Glycolspaltung mit Tetraäthylammonium-perjodat	10
2. Reaktionsvermögen des 12,14-Glycols	15
a) Glycolspaltung von 3,4,16-Triacetylcevin	18
b) Zersetzung des primären Spaltprodukts	19
c) Stabilität von Vergleichssubstanzen	20
d) Entstehung und Isolierung eines Enons	22
e) Weiterer Molekülabbau	25
3. Konstitutionsaufklärung des primären Perjodat-Spaltprodukts	27
a) Darstellung des stabilen Perchlorats	27
b) Spektroskopische Untersuchungen	27
c) Kernresonanzspektroskopischer Beweis für die Triacetylstruktur	30
d) Ausschluß einer 17,20-Dionbildung	36
e) Chromsäureoxydation von Triacetylcevin	36
4. Chemisches Verhalten des primären Perjodat-Spaltprodukts	39
a) Umsetzung mit Carbonylreagenzien	39
b) Reduktion mit Natriumborhydrid	40
5. Konstitutionsaufklärung des Reduktionsprodukts	42
a) Chromsäuretitration	45
b) Nachacetylierung des Reduktionsprodukts	46
c) Kernresonanzspektroskopische Struktur-analyse	47

Seite

B UMSETZUNGEN MIT Hg(II)-ÄDTA 51

1. Die Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von Cevin und seinen Derivaten 51
   a) Untersuchung von Cevinlactam 54
   b) Präparative Schichtchromatographie des Lactamgemisches 56
   c) Dehydrierung von 3,4,16-Triacetylcevin 58
   d) Trennung der isomeren Triacetylcevinlactame 58

2. Kernresonanzspektroskopische Strukturanalyse der isomeren Triacetylcevinlactame 60

ZUSAMMENFASSUNG 68

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE 72

ANHANG 103

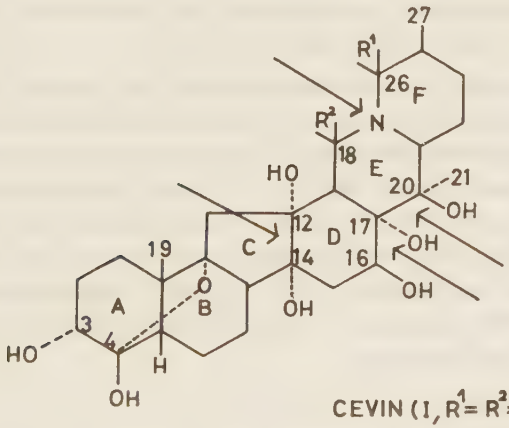
VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

Es gelten die Richtlinien des"ARCHIV DER PHARMAZIE". Außerdem wurden die nachstehend aufgeführten Abkürzungen angewandt:

abs. = absolut
CD = Circulardichroismus
CE = Cotton-Effekt
DC = Dünnschicht-chromatographie
dc = dünnschicht-chromatographisch
dest. = destilliert
isol. = isoliert
NMR ~ Kernresonanz
opt. = optisch
org. = organisch
Oxyd.Äquiv. = Oxydationsäquivalent
p.a. = pro analysi
Py = Pyridin
Rf = Retention factor
unges. = ungesättigt

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Struktur des Sabadilla-Alkamins Cevin (I) ist durch zahlreiche Arbeiten von verschiedenen Forschergruppen weitgehend gesichert [1)2)], jedoch ist der Mechanismus einiger Reaktionen des Moleküls noch unbekannt [3)].



CEVIN (I, $R^1 = R^2 = 2H$)

Abb. 1: ← Möglichkeiten des Perjodatangriffs nach Spaltung des 3,4-Glycols.

---

1) D.H.R. BARTON, O.JEGER, V.PRELOG u. R.B. WOODWARD, Experientia 10, 81 (1954)

2) K.J. MORGAN u. J.A. BARLTROP, Quart.Rev. 12, 34 (1958)

3) C.R. NARAYANAN, Fortschr.Chem.org. Naturstoffe 20, 298 (1962)

So ist zwar bewiesen, daß bei der Umsetzung mit Perjodat zuerst das 3,4-Diol gespalten wird [4], aber noch keineswegs geklärt, wo das zweite Mol Perjodat angreift. Grundsätzlich kann dabei sowohl die Bildung eines Aminoxids [5], als auch die Spaltung eines weiteren Glycols auftreten. Eine Entscheidung ist nicht möglich, da bisher keine definierten Reaktionsprodukte isoliert wurden. Die Untersuchungen werden dadurch erschwert, daß Esterderivate, die das schneller reagierende 3,4-Glycol in maskierter Form enthalten, wegen ihrer lipophilen Eigenschaften einer Oxydation in wässriger Perjodatlösung weniger gut zugänglich sind als das freie Alkamin.

Bei der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von Cevin bzw. Cevinderivaten wurde bisher jeweils ein Lactam erhalten, dem nur aufgrund mechanistischer Überlegungen die Struktur mit dem Carbonylsauerstoff an C-26 (R^1: =O) zugeschrieben wurde [6]. Prinzipiell wäre auch die Konstitution mit dem Lactamcarbonyl C-18 (R^2: =O) denkbar. Wichtig für die Aufklärung des Reaktionsverlaufs ist es daher festzustellen, welches Isomer vorliegt, und auszuschließen, daß es sich um ein Isomerengemisch handelt.

Ziel dieser Arbeit war:

1. a) Den Angriffsort des zweiten Mols Perjodat zu ermitteln. Entsprechende Reaktionsprodukte sollten hierzu isoliert und deren Struktur aufgeklärt werden.
   b) Gleichzeitig war zu prüfen, ob eine Perjodatspaltung in rein organischen Lösungsmitteln durchgeführt werden kann, und inwieweit der Verlauf dem in wäßriger Lösung entspricht.

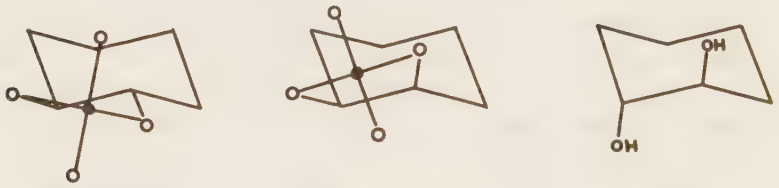
---

4) H.MÖHRLE u. H.AUTERHOFF, Arch.Pharmaz. 293, 813 (1960)
5) H.MÖHRLE, Arch.Pharmaz. 300, 339 (1967)
6) H.MÖHRLE, Arch.Pharmaz. 294, 749 (1961)

2. a) Bei den Produkten der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung mußte zunächst untersucht werden, ob die Substanzen einheitlich sind, oder ob Isomerengemische vorliegen.
   b) Die Konstitution der Lactame war aufzuklären. Sollten dabei Isomere auftreten, so war festzustellen, ob es sich um Stellungs- oder cis-trans Isomere handelt.

A UNTERSUCHUNGEN MIT PERJODAT

Cevin (I) ist das Endprodukt einer drastischen Alkalibehandlung verschiedener Sabadilla-Esteralkaloide. Es besitzt insgesamt sieben freie Hydroxygruppen: Zwei Glycole an C-3/C-4 bzw. C-12/C-14, sowie ein vic. Triolsystem an C-16/C-17/C-20 [1].
Bisher durchgeführte Spaltungsversuche [4)7)8)9)] mit Perjodsäure und Natriummetaperjodat konnten wertvolle Hinweise über Anordnung und Stereochemie der Glycole liefern, da sich diese Reaktionen durch sehr hohe Spezifität auszeichnen. Voraussetzung für jede "Perjodatspaltung" ist nämlich die Ausbildung eines intermediären, cyclischen Perjodatesters [10)11)].



diäquatorial (trans) | axial / äquatorial (cis) | diaxial

Abb. 2: • Jod, o Sauerstoff

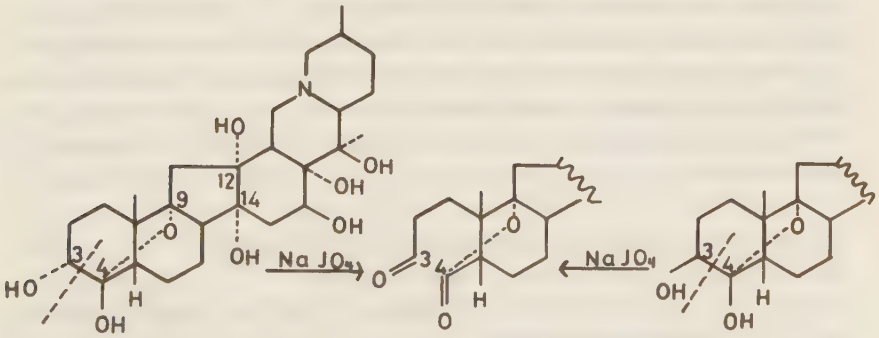
---

7) D.H.R. BARTON u. J.F. EASTHAM, J.chem.Soc.(London) 1953,424
8) D.H.R. BARTON, C.J.W. BROOKS u. J.S. FAWCETT, J.chem.Soc. (London) 1954, 2137
9) S.M. KUPCHAN u. D.LAVIE, J.Amer.chem.Soc. 77, 685 (1955)
10) S.J. ANGYAL u. R.J. YOUNG, J.Amer.chem.Soc. 81, 5251 (1959)
11) C.A. BUNTON u. M.D. CARR, J.chem.Soc. (London) 1963, 770

Dieser entsteht nur bei axial/äquatorialer bzw. diäquatorialer Anordnung der Hydroxygruppen. Starre trans-Glycole mit diaxialen Hydroxyfunktionen werden nicht angegriffen, da die notwendige Bildung des Intermediärzustandes aus sterischen Gründen nicht möglich ist [10)11)].
Aufgrund dieser Unterschiede gelangt man bei maßanalytischer Bestimmung des Perjodatverbrauches evtl. zu einer genaueren Kenntnis der Konformation von Glycolstrukturen und kann bei einer starren sterischen Anordnung Voraussagen über deren Spaltbarkeit machen.

1. Spaltung des 3,4-Glycols

Im Hinblick auf die Reaktionsprodukte wurde an Cevin bisher nur der Angriff auf das Glycolsystem C-3/C-4 geklärt. Die Konfigurationsermittlung dieser Hydroxygruppen gelang bei Cevin (I) und bei Veracevin (II), also zwei isomeren Sabadilla-Alkaminen, die sich nur durch die sterische Anordnung der OH-Funktionen an C-3 unterscheiden.



CEVIN(I) III VERACEVIN(II)

Die Dehydrierung mit einem Mol Natriummetaperjodat führt bei beiden Aminoalkoholen, - wenn auch in verschieden großer Ausbeute- , zum Aldehydo- γ -lacton III [4)].

Während die freie Base III recht labil und nur in amorpher Form isolierbar ist, erweist sich das Nitrat als unbegrenzt haltbar. Dieses ist in Wasser schwerlöslich und kristallisiert so ausgezeichnet, daß man maximale, gut wägbare Ausbeuten erhält. Bei der Perjodatreaktion des 3,4-Glycols ist es demnach zweckmäßig, gleich von den Alkaminnitraten auszugehen.

Beim Angriff des zweiten Mols Perjodat war mit einer N-Oxidbildung zu rechnen [5]; deshalb sollten bei unseren Untersuchungen von vornherein die Aminoxide eingesetzt werden. Da Salzbildung offensichtlich eine Stabilisierung der Spaltprodukte bewirkt, und N-Oxide quasi "permanente Salze" darstellen [12], schienen diese als Ausgangsstoffe besonders geeignet zu sein. Diese Annahme sollte zunächst durch Spaltung des 3,4-Glycolsystems bestätigt werden, um einen gleichartigen Reaktionsverlauf bei den freien Alkaminen und den entsprechenden N-Oxiden zu garantieren.

a) Reaktionsverlauf bei den Alkamin-N-Oxiden

Kristallines Cevin-N-oxid war durch Wasserstoffperoxidbehandlung des freien Alkamins zugänglich [13]. Die Spaltung mit einem Mol Perjodat verlief überraschenderweise nicht so vollständig wie bei Cevin. Der Reaktionsansatz enthielt noch erhebliche Mengen unveränderten N-Oxids, obwohl sich das gesamte Perjodat umgesetzt hatte. Demnach mußte eine Nebenreaktion stattfinden.

Einschluß von Wasserstoffperoxid in Aminoxiden

Bei der Untersuchung des literaturgemäß [13][14] dargestellten Cevin- und Veracevin-N-oxids zeigte sich, daß beide Stoffe trotz mehrfacher Umkristallisation aus Methanol/Äthanol und

12) P.NYLEN, Tidsskr.Kjemi Bergves. 18, 48 (1938)
13) A.STOLL u. E.SEEBECK, Helv.chim.Acta 35, 1270 (1952)
14) S.W. PELLETIER u. W.A. JACOBS, J.Amer.chem.Soc. 75, 3251 (1953)

anschließender Trocknung im Vakuum hartnäckig Wasserstoffperoxid festhielten. Dies war mittels Titanylsulfat bzw. durch angesäuerte Kaliumjodidlösung leicht nachzuweisen. Entsprechende Beobachtungen waren von BODENDORF und BINDER [15] bei den N-Oxiden von Codein, Strychnin und Benzylpiperidin gemacht worden.
Das adsorbierte Wasserstoffperoxid war die Ursache für den hohen Perjodatverbrauch bzw. die geringe Spaltungsrate bei den eingesetzten N-Oxiden. Versuche mit reinem Wasserstoffperoxid ergaben, daß dieses in neutralem Milieu rasch mit einem Mol Natriummetaperjodat reagiert, wobei die Umsetzung zu einer quantitativen Bestimmungsmethode ausgenützt werden konnte (s. Anhang).
Eine sinnvolle Analytik der Perjodatspaltung bei den Aminoxiden war also erst nach vollständiger Entfernung des Peroxids möglich.

Reinigung der N-Oxide

Die katalytische Zerstörung von Wasserstoffperoxid durch Platin erwies sich als langwierig und unvollständig. Besser war es, anhaftendes Peroxid durch Behandeln mit 2n Natronlauge quantitativ zu entfernen [15]. Auf diese Weise konnte allerdings nur Cevinoxid gereinigt werden, da Veracevin-N-oxid durch Alkali irreversibel zum Cevageninderivat umgelagert wird. Den gewünschten Erfolg brachte die Anwendung von Katalase. Da sich die N-Oxide wie die freien Alkamine nur in organischen Lösungsmitteln lösten, wurden die Ansätze vor der Zugabe des Enzyms mit Wasser verdünnt, um eine Aufhebung der Katalasewirkung zu vermeiden.

Perjodatspaltung der peroxidfreien N-Oxide

Die Spaltung des peroxidfreien Cevin-N-oxids erfolgte nahezu quantitativ. Durch DC ließen sich nur noch Spuren von nicht umgesetztem Aminoxid nachweisen. Neben dessen Aldehydo-γ-lacton wurde noch ein kleiner Fleck mit geringerem Rf beobachtet. Dieser reagierte mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung ebenfalls positiv. Er verstärkte sich bei der Umsetzung

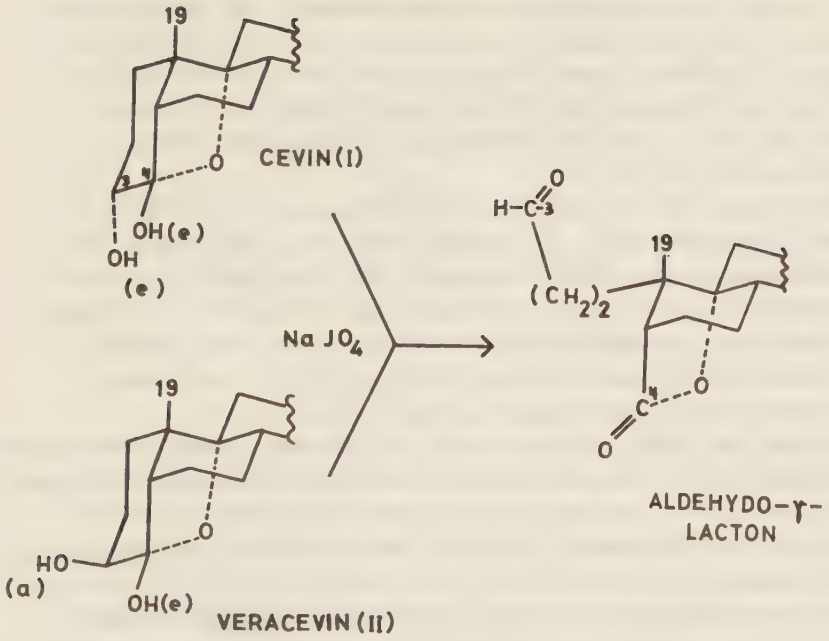
15) K.BODENDORF u. B.BINDER, Arch.Pharmaz. 287, 326 (1954)

von Veracevin-N-oxid und beruhte mit Sicherheit auf der parallelverlaufenden Spaltung des Glycols C-12/C-14 (s. später).
Der Salzcharakter der N-Oxide war für die Kristallisation eines N-Oxido-aldehydo-γ-lactons offensichtlich nicht ausreichend. Auch die entsprechenden N-Oxid-Salze (Nitrat, Hydrochlorid u. Perchlorat) zeigten keinerlei Neigung zur Kristallisation.
Dagegen konnte ein kristallines Oxim dargestellt werden.

Die IR-Spektren der amorphen N-Oxidspaltprodukte verhielten sich denen der Aldehydo-γ-lactonderivate aus den Alkaminnitraten völlig analog. Die C-H-Valenzschwingung der Aldehydfunktion lag bei 2720 cm^{-1}. Die CO-Absorption ergab eine breite Bande (1725 cm^{-1}) und war von der γ-Lactonbande (1750-1770 cm^{-1}) nur undeutlich getrennt.
Das Oxim ließ erwartungsgemäß nur noch die Schwingung des γ-Lactons (1749 cm^{-1}) erkennen.

Bestimmung der Umsetzungsraten

Ein Vergleich der IR-Spektren erlaubte Rückschlüsse auf den quantitativen Verlauf der Spaltung, da die rohen Umsetzungsprodukte aus Cevin- und Veracevinoxid in bezug auf die γ-Lactonbande (1750-1770 cm^{-1}) unterschiedliche Extinktionen aufwiesen. Das Verhältnis 0,40:0,29 wurde durch Lactontitration nach [4] eindeutig bestätigt (0,40:0,30). - Einen entsprechenden Unterschied in der Reaktionsfähigkeit axial/äquatorialer bzw. diäquatorialer Glycole hatten ANGYAL und YOUNG bei der Untersuchung starrer Steringlycole festgestellt [10].
Da in Cevin und Veracevin der eingeschlossene Winkel des 3,4-Glycols bei einer idealen Sesselform der Cyclohexanringe gleich groß ist, dürfte die jeweilige sterische Umgebung des Diols für die Dehydrierungsrate ausschlaggebend sein.



Es gilt die allgemeine Regel, daß äquatoriale Hydroxygruppen sehr viel rascher verestert werden als axiale [16]. Deshalb ist die Bildung des cyclischen Intermediärproduktes bei Cevin bevorzugt und führt zu einer schnelleren Spaltung. Bei Veracevin dagegen beginnt neben der langsameren 3,4-Spaltung ein verstärkter Angriff auf ein anderes Glycol. Dies führt zum verstärkten Auftreten eines Nebenproduktes.

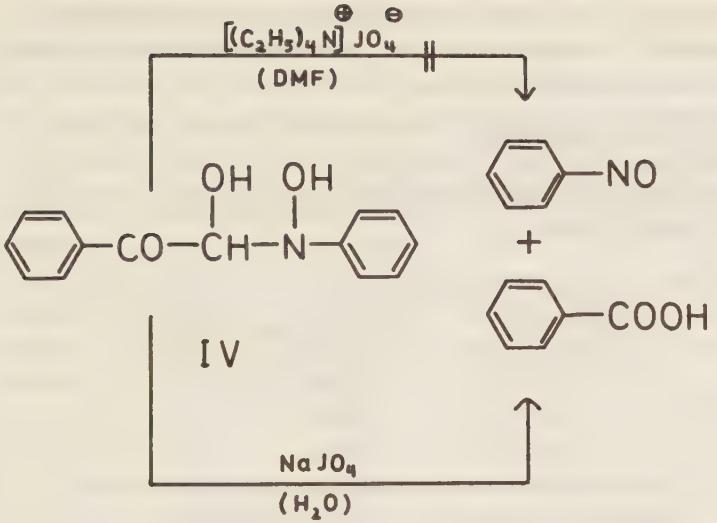
16) D.H.R. BARTON u. R.C. COOKSON, Quart.Rev. 10, 44 (1956)

b) Glycolspaltung mit Tetraäthylammoniumperjodat

Der Vorteil einer größeren Stereospezifität von Perjodsäure bzw. der Perjodate gegenüber anderen glycolspaltenden Reagenzien ist nicht immer zu realisieren, da die Reaktion nur in wäßrigem Milieu durchführbar ist. In rein organischen Lösungsmitteln sind Perjodsäure und deren Alkalisalze praktisch unlöslich.
Mit der quartären Verbindung Tetraäthylammoniumperjodat steht neuerdings auch ein lipophileres Salz zur Verfügung [17]. Dieses schien sich daher besonders zur Untersuchung solcher Cevinderivate zu eignen, die durch ein maskiertes 3,4-Glycol hydrophobere Eigenschaften besitzen als das freie Alkamin. Der Angriff des zweiten Mols Perjodat sollte an diesen Derivaten geklärt werden.
Zunächst war jedoch zu ermitteln, ob Tetraäthylammoniumperjodat in organischen Lösungsmitteln überhaupt glycolspaltende Eigenschaften hat und ob ein gleichartiger Mechanismus, sowie ähnliche Spaltungsraten wie beim "anorganischen Perjodat" vorliegen.
Die bisherige Verwendung des "organischen Perjodats" hatte sich auf eine Arbeit von QURESHI und SKLARZ [17] beschränkt, wonach eine Hydroxyaminoverbindung in Chloroform zum entsprechenden Nitrosoderivat oxydiert wurde.
Eine von denselben Autoren versuchte, glycolanaloge Spaltung von Phenylglyoxal-N-phenyloximhydrat (IV) in Dimethylformamid mißlang, wogegen die Umsetzung in Wasser mit Natriummetaperjodat zu den erwarteten Bruchstücken Nitrosobenzol und Benzoesäure führte:

---

17) A.K. QURESHI u. B.SKLARZ, J.chem.Soc. (London) 1966, 412



Umsetzung mit Cevin

Für eine gründliche Untersuchung von Tetraäthylammonium-perjodat auf glycolspaltende Wirkung war das Alkamin Cevin besonders gut geeignet. Dieses löst sich sowohl in organischen Medien, wie auch in geringerem Maß in Wasser und besitzt mehrere Glycolsysteme unterschiedlichen Charakters.

Vergleich der Perjodatwirkungen in wäßrigem Milieu

Cevin setzt sich in wäßrigem Äthanol sehr rasch mit Natrium-perjodat um. Nach LOHMANN [18] beträgt der Verbrauch nach einigen Minuten etwa zwei Mol und steigt im Laufe von Tagen allmählich auf über sechs Mol an. Während der erste Angriff rasch und spezifisch auf die Glycolzentren C-3/C-4 und C-12/C-14 (s. später) erfolgt, ist die weitere, langsame Reagens-aufnahme unspezifisch und nicht mehr überschaubar.

---

18) J.V. LOHMANN, Dissertation Braunschweig 1961

Der Verbrauch an Perjodat kann in gewissen Zeitabständen nach FLEURY [19] bestimmt werden, wobei gleichzeitig Blindversuche durchzuführen sind.

Tetraäthylammoniumperjodat reagierte in Wasser ebenfalls sehr rasch mit Cevin und lieferte praktisch die gleichen Werte wie Natriummetaperjodat. Die Unterschiede lagen innerhalb der Fehlergrenze.

Zeit (Min.)	"Organisches Perjodat"
30	2,34
60	2,43
180	2,58

Tab. 1: Perjodatverbrauch in Mol pro Mol Cevin

Demnach besitzt Tetraäthylammoniumperjodat in Wasser eine ausgeprägte, glycolspaltende Wirkung, wobei es jedoch wegen seiner geringeren Haltbarkeit gegenüber Natriummetaperjodat keine Vorteile bietet.

Perjodat-Spaltung in organischen Lösungsmitteln

Die Ansätze mit Tetraäthylammoniumperjodat erfolgten in Chloroform, Dimethylformamid, Methanol, Aceton sowie in Pyridin x).

Bei den Bestimmungen wurde das restliche Perjodat mit einem Überschuß von Arsenit entfernt, und dieses mit Jodlösung gegen Stärke titriert [19]. Dabei zeigte sich besonders störend bei Aceton, daß der Farbumschlag sehr schlecht zu erkennen ist. Er entwickelte sich in fast allen verwendeten Lösungsmitteln nur allmählich von farblos über gelb und braun schließlich bis schmutzig violett.

x) Alle Lösungsmittel waren absolut wasserfrei

19) D.H. FLEURY u. L.LANGE, J.Pharmac.Chim. 17, S.107, 196, 313, 409 (1933)

Erst nach Zugabe von 100 ml Wasser erreichte man den gewohnten, raschen Farbwechsel. Der Wasserzusatz wurde nach erfolgter Arsenitzugabe bei allen Titrationen konsequent durchgeführt, um stets gleiche Bedingungen zu gewährleisten.

Zeit:	20 Min.	1 Std.	3 Std.	72 Std.
Methanol	0,98	1,45	1,86	
Dimethylformamid	1,72	1,74	1,69	1,70
Aceton	1,29	1,20	1,32	1,20
Pyridin	0,76	0,76	0,93	0,84
Pyridin + 10% Wasser	1,15	1,12	1,09	1,51
Chloroform	0,32	0,35	0,32	0,58
Wasser	2,17	2,43	2,58	2,91

Tab. 2: Perjodatverbrauch unter Berücksichtigung der Blindwerte in Mol pro Mol Cevin

Die Versuche erlaubten folgende Aussagen:

1) Die Umsetzungsraten sind sehr stark vom Lösungsmittel abhängig. Sie erreichen jedoch in keinem Fall die Größe des wäßrigen Ansatzes.
2) Die Stabilität der Lösungsmittel gegenüber dem Oxydans ist unterschiedlich. Die meisten der verwendeten Medien werden nur wenig angegriffen. Dagegen wird Methanol, wo die Spaltungsrate am günstigsten ist, so rasch oxydiert, daß schon im Blindversuch nach 72 Std. das gesamte Perjodat verbraucht wird.

Präparative Glycolspaltung in absolutem Methanol

Zur Bestätigung der titrimetrischen Werte wurde Cevinnitrat in wasserfreiem Methanol mit einem Mol Tetraäthylammonium-perjodat umgesetzt.

Während die Spaltung zum Aldehydo-γ-lacton in Wasser innerhalb weniger Minuten erfolgte, verlief die Reaktion in Methanol erwartungsgemäß langsamer. Die präparative Ausbeute des Spaltprodukts verringerte sich jedoch nur unwesentlich und dürfte durch die parallel stattfindende Oxydation des Lösungsmittels hervorgerufen werden. Die glycolspaltende Wirkung am 3,4-Diol wurde eindeutig bestätigt; das Spaltprodukt aus dem methanolischen sowie aus einem wässrigen Ansatz war mit Aldehydo-γ-lacton-cevinnitrat identisch.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden:

Tetraäthylammoniumperjodat ist ein glycolspaltendes Reagens, welches auch in rein organischen Lösungsmitteln eingesetzt werden kann. Die Spaltungsrate ist in jedem Fall geringer als in wäßriger Lösung, wobei das Reagens offensichtlich differenzierter auf den Charakter von Glycolen reagiert als die üblichen Perjodate. Es kann demnach zur selektiven Spaltung verwendet werden. In bezug auf unsere Konzeption war Tetraäthylammoniumperjodat weniger günstig, da es mit dem zweiten Glycolsystem von Cevin in rein organischen Medien offensichtlich nicht quantitativ reagiert. Deshalb erschien auch der beabsichtigte Einsatz von 3,4-maskierten Derivaten nicht zweckmäßig.

2. Reaktionsvermögen des 12,14-Glycols

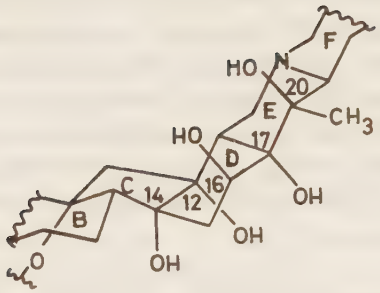
Die Möglichkeit einer Oxydation des tertiären Stickstoffs durch Perjodat [5] sollte ursprünglich ausgeschlossen werden, indem man von vornherein die N-Oxide einsetzte. Dies hatte sich jedoch wegen mangelnder Kristallisation der Reaktionsprodukte als ungünstig erwiesen.
Um trotzdem eindeutige Aussagen in bezug auf eine Aminoxydation zu machen, wurden vergleichende Titrationen des Perjodatverbrauchs von Cevin und den Alkamin-N-Oxiden durchgeführt.

	30 Min.	60 Min.	180 Min.
Cevin (I)	2,72	2,72	2,98
Cevin-N-oxid	2,00	2,00	2,24
Cevin in schwefelsaurer Lösung	2,00	2,02	2,11
Veracevin-N-oxid	1,69	1,69	1,69

Tab. 3: Perjodatverbrauch in Mol pro Mol Substrat

Der Reagensumsatz bei den N-Oxiden und dem Salz war deutlich geringer als beim freien Alkamin, da offensichtlich kaum eine Überoxydation erfolgte. Jedoch betrug der Verbrauch noch immer ca. 2 Mol Perjodat. Demnach reagierte das zweite Mol Oxydans mit einem zweiten Glycolsystem.

Prinzipiell kamen für diese Umsetzung drei Glycole in Betracht, nämlich die Zentren an C-12/C-14, C-16/C-17 und C-17/C-20:



Das sekundär/tertiäre Diol an C-16/C-17 ist diaxial transständig, wie aus der Röntgenstrukturanalyse [20] sowie aus den Methanolyse-Versuchen von KUPCHAN [21] hervorgeht. Da die Hydroxygruppe an C-17 durch die trans-Verknüpfung der Ringe D und E starr festgelegt ist, müßte der Ring D wie bei der Orthoacetatbildung [21] in die Bootform umklappen, wenn hier eine Perjodatspaltung stattfinden soll. Diese Alternative ist schon aus energetischen Gründen wenig wahrscheinlich. Sie läßt sich vollends ausschließen, weil Triacetylcevin (V) 1 Mol Perjodat verbraucht [8], obwohl das Glycol an C-16/C-17 durch Acetylierung an C-16 maskiert ist. Demnach kommen also nur noch die Glycole an C-12/C-14 bzw. C-17/C-20 für die Umsetzung in Frage. Beide Diole sind ditertiär, jedoch ist die Anordnung an C-12/C-14 cis, wogegen die OH-Gruppen an C-17/C-20 transständig sind. Da für eine Spaltung von C-17/C-20 die Annahme notwendig wäre, daß ein cis-Chinolizidin mit bootförmigem Ring E vorliegt, schien der Angriff an der Nahtstelle

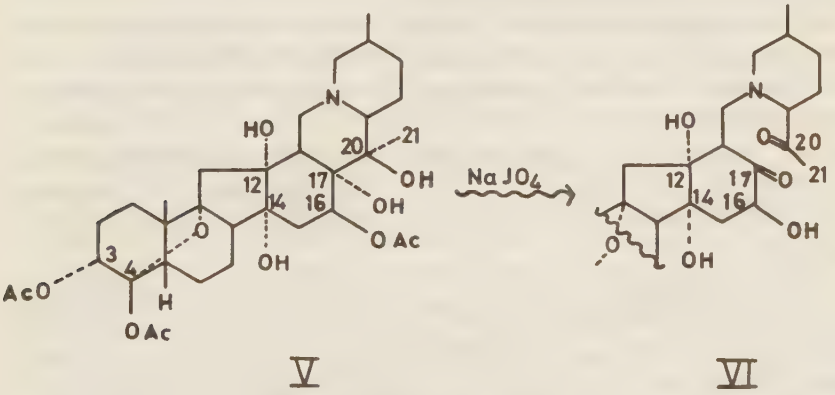
---

20) W.T. EELES, Tetrahedron Letters (London) 7, 24 (1960)

21) S.M. KUPCHAN u. W.S. JOHNSON, J.Amer.chem.Soc. 78, 3864 (1956)

zwischen Ring C und D wahrscheinlicher zu sein. Eine Stütze hierfür liefert die Eigenschaft von Tetraacetylcevin, bei dem die Stellung der vierten Acetylgruppe zwar nicht ganz genau bekannt ist, aber aufgrund der Indifferenz gegenüber Perjodat an C-12 oder C-14 angenommen wird. Diese Verbindung ist außerdem gegen Chromsäure und Bleitetraacetat stabil [7], wogegen alle Derivate mit freiem C-12/C-14 Glycol angegriffen werden. -

Die einzige qualitative Untersuchung der Umsetzung von 3,4,16-Triacetylcevin (V) mit einem Mol Perjodat stammt von LOHMANN [18].



V VI

Dieser fand jedoch nicht die erwartete Glycolspaltung an C-12/C-14, sondern beschrieb die Isolierung eines 17,20-Diketons VI, welches durch eine unspezifische Oxydation des sterisch gehinderten, transdiaxialen Glycols an C-17/C-20 entstanden sein sollte. Gleichzeitig wurde während der Spaltung eine Acetylgruppe eliminiert, so daß im Endprodukt nur noch ein 3,4-Diester vorlag.

Der Wert des für VI ermittelten UV-Maximums (λ_{max} = 295 nm; log ε = 3,3) übertraf die Normwerte gesättigter, cyclischer α-Hydroxyketone, sowie auch diejenige acyclischer Ketone um mehr als das Zwanzigfache [22].

Diese Divergenz, sowie die anderen Kriterien, welche für eine C-12/C-14 Spaltung sprechen, machten eine erneute Untersuchung der Reaktion erforderlich.

a) Glycolspaltung von 3,4, 16-Triacetylcevin (V)

Darstellung der Ausgangssubstanz

Die Reaktion von Cevin mit Perjodat wird übersichtlicher, wenn das 3,4-Glycol an Ring A blockiert und damit die Bildung des Aldehydo-γ-lactons III verhindert wird. Diese Voraussetzung wird von 3,16-Diacetyl- und 3,4, 16-Triacetylcevin (V) erfüllt. In beiden Fällen ist beim Auftreten einer Spaltung an C-12/C-14 mit weniger Nebenreaktionen zu rechnen, als bei Derivaten mit einer freien, beweglichen OH-Gruppe an C-16.

Die Beobachtungen von LOHMANN [18] stützten sich in erster Linie auf die Untersuchung des Triesters V, dessen Synthese und Reinigung weniger verlustreich war. Wir erhielten diesen Stoff in reiner Form und befriedigender Ausbeute, wobei die Methode von BARTON [8] etwas modifiziert wurde.

Spaltung mit Natriummetaperjodat

Die Spaltung von V erfolgte zunächst nach LOHMANN [18] mit 1 Mol Natriummetaperjodat in einem Gemisch aus Chloroform / Äthanol / Wasser 1:20:10 (Versuch A). Dabei wurde jedoch keine quantitative Umsetzung erreicht, weil das entstehende Natriumjodat durch den Zusatz von Chloroform extrem schwerlöslich war und nach wenigen Minuten ausfiel. Dadurch wurden geringe

22) A.I. SCOTT, Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products, Pergamon Press 1964, S.29, 32, 33

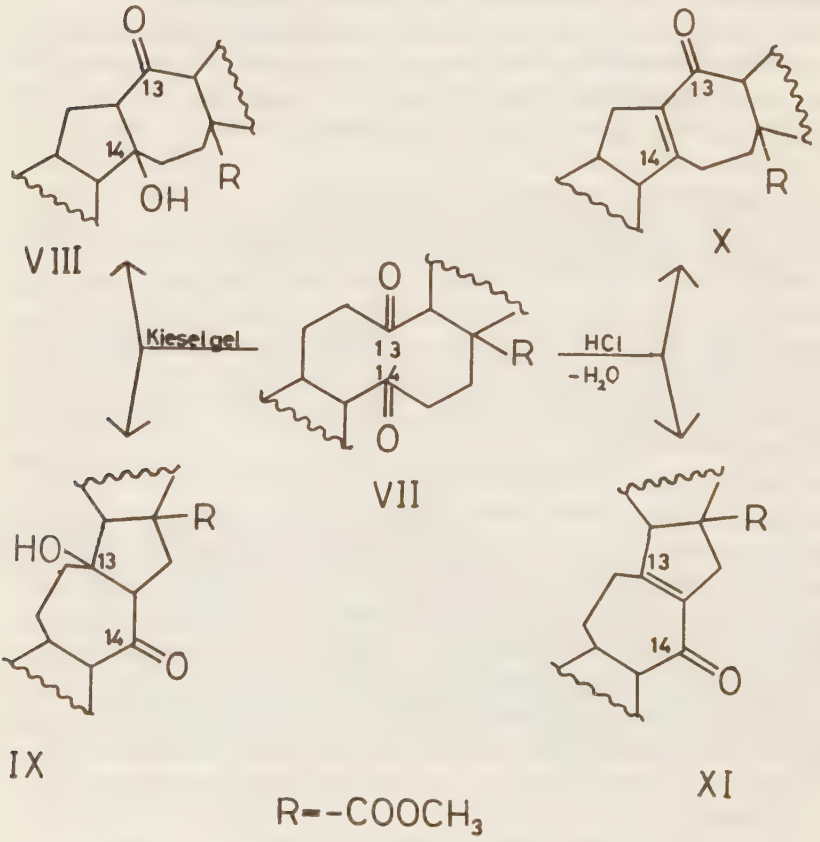
Mengen Perjodat mitgerissen und gingen für die Umsetzung verloren.
Hingegen war die Reaktion in 50proz. Äthanol quantitativ (Versuch B).
Das Spaltprodukt wurde in amorpher Form isoliert, wobei sich für die Versuchsanordnungen A und B keine qualitativen Unterschiede ergaben. Beide Stoffe lieferten deckungsgleiche IR-Spektren und waren auch sonst identisch. In beiden Fällen waren noch Spuren des unveränderten Triacetats V vorhanden. Außerdem wurden durch DC einige deutlich unterscheidbare Nebenprodukte mit geringeren Rf-Werten festgestellt.
Das Hauptprodukt besaß gegenüber Triacetylcevin (V) einen wesentlich höheren Rf-Wert und gab mit konz. Schwefelsäure eine charakteristische Grünfärbung. Der Ausgangsstoff V färbte sich unter den gleichen Bedingungen rot.

b) Zersetzung des primären Spaltprodukts

Bei Kristallisationsversuchen aus verschiedenen Lösungsmitteln zersetzte sich der Stoff rasch. Schon nach wenigen Minuten ließen sich bei DC mehrere Produkte mit niedrigerem Rf-Wert nachweisen. Nach längerem Stehen färbten sich alle Ansätze gelb und begannen blau zu fluoreszieren. Da die Konzentration des Spaltprodukts rasch abnahm, sank die Tendenz zur Kristallbildung fortwährend.
Ein zweiter ungünstiger Effekt kam hinzu. Schon bei der Herstellung verschiedener Acetylderivate des Cevins, insbesonders des Triacetats V, hatten wir eine extreme Abnahme der Kristallisation festgestellt, sobald die Stoffe geringfügig verunreinigt waren. Deshalb war fast immer eine säulenchromatographische Reinigung notwendig. Diese ließ sich jedoch beim vorliegenden Perjodat-Spaltprodukt nicht durchführen, da sich der Stoff auf verschiedenen Säulen vollständig zersetzte. -
Bei zahlreichen Ansätzen gelang die Kristallisation des Spaltprodukts nur einmal und nur in sehr geringer Ausbeute.

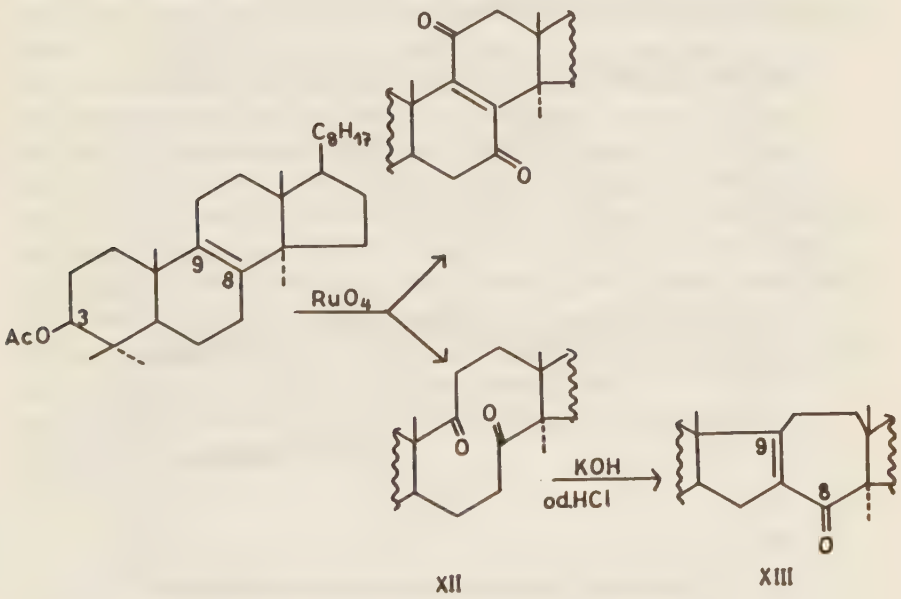
c) Stabilität von Vergleichssubstanzen

Die rasche Zersetzung der im Verlauf dieser Arbeit nachgewiesenen 12,14-seco-Dion (12,14)-Struktur XIV des primären Spaltprodukts wird verständlich, wenn entsprechende Modellsubstanzen betrachtet werden. So sind Steroidabkömmlinge mit der Cyclodecandion (1,6)-Teilstruktur VII äußerst empfindlich; sie kondensieren leicht unter Bildung von Enonen und geben transanulare Aldoladditionen:



Beispielsweise entsteht aus 3-β-Acetoxypyrochinovasäure-methylester das 13,14-Diketon VII, welches nicht in reiner Form isoliert werden kann [23]. Dieses zersetzt sich auf einer Kieselgelsäure endgültig, so daß die Monoketone VIII und IX entstehen. Andererseits findet transanulare Kondensation zu den Enonen X und XI statt, sobald VII mit Säure behandelt wird.

Ähnliche Beobachtungen gelten bei 3-Acetoxy-8,9-seco-lanostendion(8,9) [23], (Teilstruktur XII), wo das Enon XIII entsteht:



XII XIII

23) G.SNATZKE, u. A.NISAR, Liebigs Ann.Chem. 683, 159 (1965)

d) Entstehung und Isolierung eines Enons

Bei einem Versuch zur Kristallisation des primären Perjodat-Spaltprodukts XIV aus Äthanol/Äther entstanden nach 9 Tagen Kristalle. Einer DC-Untersuchung zufolge handelte es sich nicht mehr um den ursprünglichen Stoff, sondern um eine neue Substanz XVIII. Diese besaß einen stark verringerten Rf-Wert (Δ Rf = 0,5) und war nach Umkristallisation dc-einheitlich. In der rohen Mutterlauge wurden außer dem primären Spaltprodukt sogar mehrere Stoffe mit vermindertem Rf-Wert nachgewiesen.

Spektroskopisches Verhalten von XVIII

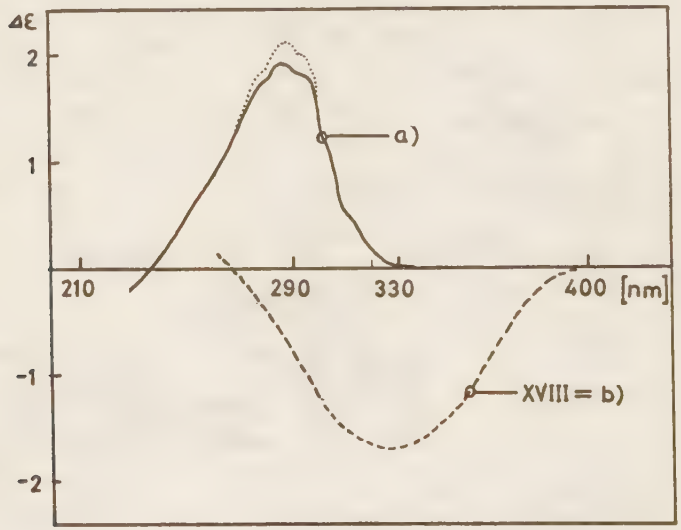


Abb. 3: Circulardichroismus (in Äthanol) von
a) Primärem Perjodat-Spaltprodukt XIV (als Perchlorat bzw. Hydrochlorid)
b) Substanz XVIII

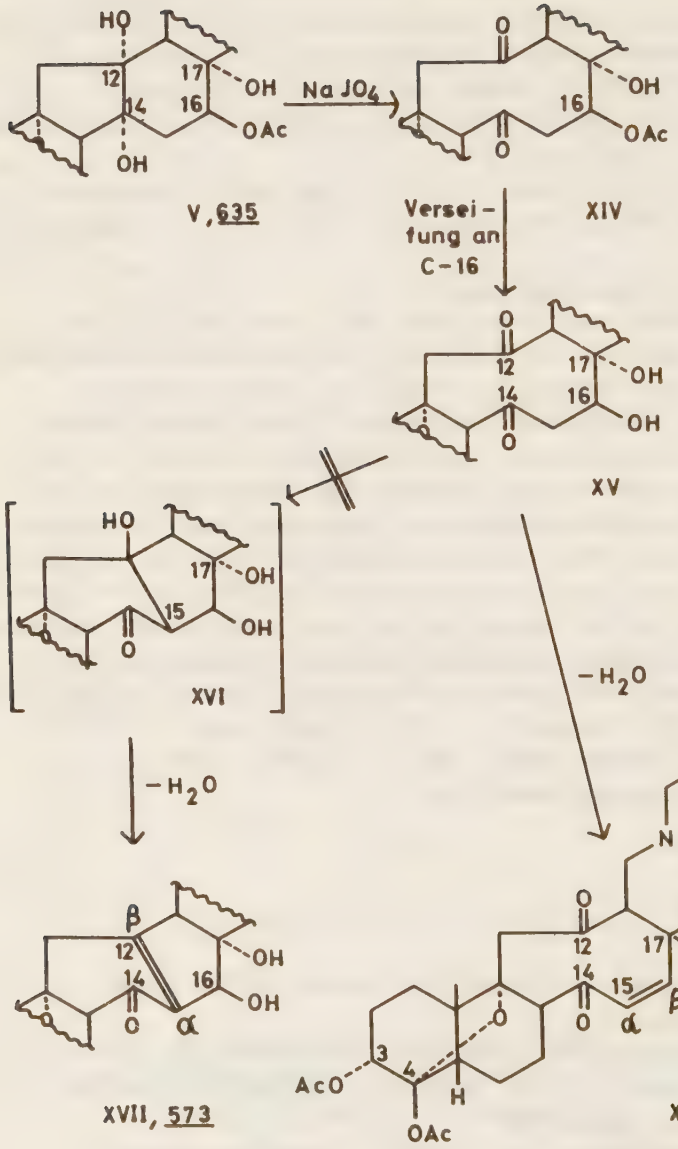
XVIII zeigte einen negativen Cotton-Effekt (CE: λ_{max} = 330 nm; $\Delta\varepsilon$ = - 1,70). Die Lage des Maximums wies deutlich auf einen Enon-Chromophor, der durch Messung der UV-Absorption endgültig nachgewiesen wurde. Das intensive UV-Maximum (λ_{max} = 230 nm) lag eindeutig im Bereich α,β-ungesättigter Ketone [24] ($\log\varepsilon$ = 3,79).
Im IR-Spektrum war bei 1750 cm^{-1} eine starke Esterbande, sowie eine Carbonylabsorption bei 1695 cm^{-1} zu erkennen.

Deutung des Reaktionsverlaufs

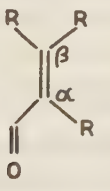
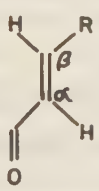
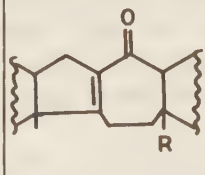
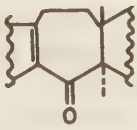
Das Molekulargewicht des Enons XVIII wurde massenspektrometrisch bestimmt (573). Es hatte sich beträchtlich gegenüber 3,4,16-Triacetylcevin (Mol.-Gew. 635) verringert. Ein erster Hinweis auf die Ursache dieser starken Massenabnahme resultierte aus dem DC-Verhalten, da wir bei Versuchen mit verschiedenen Cevinestern festgestellt hatten, daß die Rf-Werte mit sinkendem Acetylierungsgrad abnehmen. Da sich der Rf-Wert des Enons gegenüber 3,4,16-Triacetylcevin und dem daraus entstandenen primären Spaltprodukt XIV stark verringert hatte, konnte man auf einen niedrigeren Estergehalt schließen. Zudem war bekannt, daß die axialständige Estergruppe an C-16 infolge einer 1,3-Wechselwirkung mit der Hydroxygruppe an C-20 besonders leicht verseift wird [21)25)26)27)]. Aus diesen Gründen gab es für die Bildung eines Enons der Masse 573 nur noch zwei Wege.

---

24) L.F. FIESER u. M.FIESER, Steroide, Verlag Chemie, Weinheim, 1961
25) W.J. ROSENFELDER, J.chem.Soc. (London) 1954, 2638
26) D.H.R.BARTON, C.J.W. BROOKS u. P.DE MAYO, J.chem.Soc. (London) 1954, 3950
27) H.B. HENBEST u. B.J. LOVELL, J.chem.Soc. (London), 1957, 1965


HO
12
17
OH
14
16
OAc
OH
Na JO4
O
OH
16
OAc
O
V, 635
Versei-
fung an
C-16
XIV
O
12
17
OH
14
16
OH
O
XV
HO
17
OH
15
OH
O
XVI
-H2O
-H2O
β
12
OH
14
16
OH
O
α
XVII, 573
N
O
20
OH
12
17
OH
14
15
β
O
O
α
3
4
AcO
H
OAc
XVIII, 573

Die Bildung der Struktur XVII konnte aufgrund der UV-Messung ausgeschlossen werden. Tabelle 4 zeigt, daß ein solches α,β,β-trialkyliertes Enon XIX im Bereich von ca. 250 nm absorbiert, wobei der theoretisch ermittelte Wert 249 nm beträgt [24].

Literatur:	24)		23)	
	XIX 	XX 		
λ_{max}(nm):	249	227	254	251

Tab. 4: UV-Absorption ungesättigter Ketone; R: Alkyl

Das Maximum des gefundenen Enons lag bei wesentlich niedrigerer Wellenlänge (λ_{max} = 230 nm). Dies entspricht dem β-monoalkylierten Enon der allgemeinen Form XX (Tab. 4) und damit gleichzeitig der vorgeschlagenen Struktur XVIII.
Das theoretisch erwartete Absorptionsmaximum von XX liegt bei 227 nm [24]. Die geringfügige Verschiebung bei XVIII nach höheren Wellenlängen dürfte durch den schwach bathochromen Effekt der Hydroxygruppe an C-17 hervorgerufen werden.

e) Weiterer Molekülabbau

Isolierung eines zweiten Abbauprodukts

Verschiedene Versuche zur Reproduktion der Enondarstellung führten zu einem weiteren einheitlichen und kristallinen Stoff. Dieser zeigte im UV-Bereich kein Enon-Maximum.

Das Molekulargewicht 541 wurde massenspektrometrisch bestimmt und deutete auf einen weitgehenden Abbau des ursprünglichen Triesters. Die Masse war nur noch um 32 Einheiten höher als bei unverestertem Cevin (509) und lag beträchtlich unter der des Enons XVIII (573).
Das NMR-Spektrum bewies unter Berücksichtigung der bevorzugten Verseifung an C-16 [21)25)26)27)] eindeutig eine 3,4-Diacetylstruktur. Zwei getrennte Singuletts bei τ_{-CH_3} = 8,0 und τ_{-CH_3} = 8,11 ppm ergaben nach der Integration insgesamt sechs Protonen aus zwei Acetylgruppen. Außerdem konnten drei olefinische Protonen nachgewiesen werden. Ein Singulett bei τ_{-H} = 3,25 ppm entsprach einem, ein weiteres Signal bei τ_{-H} = 4,9 ppm zwei solcher Protonen.[x)]
Der ungesättigte Charakter ist durch einen weitgehenden Abbau des Moleküls zu erklären. Das für die nachgewiesene Diacetylstruktur extrem niedrige Molekulargewicht, sowie der außergewöhnlich hohe C-Gehalt der Verbindung bestätigten die Annahme, daß es sich um einen mehrfachen Austritt von Wasser handelt.

---

x) Herrn Apotheker H. Ehrhardt danke ich herzlich für die Aufnahme und Diskussion der NMR-Spektren.

3. Konstitutionsaufklärung des primären Perjodat-Spaltprodukts von Triacetylcevin

a) Darstellung des stabilen Perchlorats

Die Untersuchung des rohen und amorphen, sowie labilen primären Spaltprodukts XIV war wenig erfolgversprechend. Durch die Herstellung des kristallinen Perchlorats gelangten wir jedoch zu einem definierten Salz, das wesentlich haltbarer war als die freie Base. Der Stoff war schwerlöslich in Äthanol und ließ sich aus Wasser/Äthanol nahezu quantitativ umkristallisieren.

b) Spektroskopische Untersuchungen

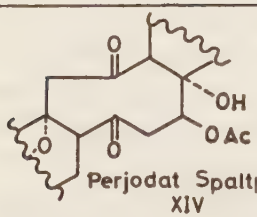
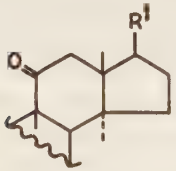
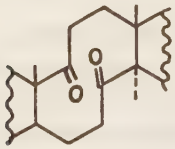
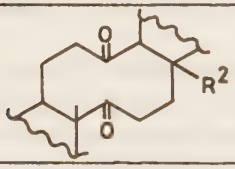
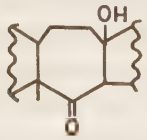
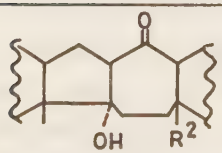
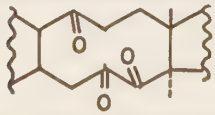
Molekulargewichtsbestimmung

Das amorphe Spaltprodukt XIV schmolz unter Zersetzung bei 156° und erforderte bei der Massenspektrometrie höhere Temperaturen. Dabei verkohlte der größte Teil ohne vorher zu verdampfen, so daß nur ein sehr schwacher Massenpeak (633) entstand. Die kristalline Base verdampfte früher und lieferte eindeutig denselben Wert.
Das Perchlorat war für die massenspektrometrische Untersuchung nicht geeignet. Aus diesem Grund wurde das kristalline Hydrochlorid hergestellt. Da Salze mit hinreichend hohem Dampfdruck vor der Fragmentierung in die entsprechenden Basen übergehen, entsprach das bei Messung des Hydrochlorids ermittelte Molekulargewicht (633) eindeutig der freien Base XIV. Damit wurde gezeigt, daß die Masse von 3,4,16-Triacetylcevin (V) bei der Perjodatspaltung um zwei Einheiten abnimmt.

UV-, IR- und circulardichroitische Messungen

Die UV-Absorption der freien Spaltbase XIV sowie deren Salze war gering (λ_{max} = 290 nm; log ε = 1,61). Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, entsprach die Intensität gewöhnlichen Ketonchromophoren.

Tab. 5:

		IR: C=O-Bande (cm^{-1})	UV: λ_{max} (nm)	$\log \varepsilon$
 Perjodat Spaltprodukt XIV		1750 (Ester) 1710 (Keton) 1685 (")	290	1,61
	28)	1681	295	1,8
	23)	1698	286	
	23)	1697	ohne Angabe	
	23)	1685	"	
	23)	1692	"	
	23)	1710 1680	"	

28) P.TUNMANN, W.GERNER u. G.STAPEL. Liebigs.Ann.Chem.694,162 (1966)

Das UV-Maximum verschob sich bei Zugabe von Alkali irreversibel zu höheren Wellenlängen, wobei die Extinktion rapide anstieg (λ_{max} = 300 nm; logε = 3,22). Ein Zusatz von Säure hingegen bewirkte keine Veränderung des Spektrums.

Die amorphe Spaltbase und deren Perchlorat zeigten im IR-Bereich von 1750 cm^{-1} starke Estercarbonylabsorptionen, sowie zwei deutliche Ketocarbonylbanden (1710, 1685 cm^{-1}). Bei der kristallinen Base sowie beim Hydrochlorid war die Auflösung weniger gut. Man erkannte nur eine Bande bei 1685 cm^{-1}. Diese Wellenlänge war für ein Keton verhältnismäßig hoch, da man bei gewöhnlichen Ringen nur Absorptionen mit Wellenzahlen über 1700 cm^{-1} findet. Tabelle 5 zeigt jedoch, daß an mittleren Ringen einiger Steroide größere Verschiebungen beobachtet werden.

Die Bande bei 1685 cm^{-1} entsprach mit Sicherheit keiner C=C-Valenzschwingung, da die zugehörige wagging-Absorption fehlte. Außerdem konnte das Auftreten olefinischer Protonen durch das NMR-Spektrum eindeutig ausgeschlossen werden. Die Anwesenheit von Ketogruppen wurde durch die Messung des Circulardichroismus eindeutig bestätigt. Äquivalente Mengen des Perchlorats und Hydrochlorids ergaben nahezu identische Cotton-Effekte. Die Intensität ($\Delta\varepsilon$ = + 2,05 bzw. + 2,2) und die Lage des Maximums (λ_{max} = 290 nm; s. Abb. 3) entsprach ganz charakteristisch der unkonjugierter Ketone.

c) Kernresonanzspektroskopischer Beweis für die Triacetylstruktur

Die Elementaranalyse des Perchlorats von XIV gab keinen Hinweis auf die genaue Anzahl der vorhandenen Estergruppen. Tabelle 6 zeigt, daß sich die Analysenwerte bei einer verschieden hohen Acetylierung von Cevin nicht genügend unterscheiden.

3,4-Diacetylcevin	Ber.:	C	62,71	H	7,98
3,4,16-Triacetylcevin	Ber.:	C	62,35	H	7,77
Spaltprodukt-Perchlorat, berechnet auf freie Base XIV	Gef.:	C	62,30	H	7,35

Tab. 6: Elementgehalt von Cevinestern (in Prozent)

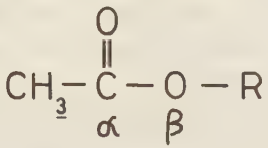
Auch die übliche Bestimmung der Acetylgruppen war unsicher, da bei Cevinestern die Verseifung häufig nicht quantitativ ist und zu unterschiedlichen Werten führt [18].

Bessere Hinweise lieferte die IR-Spektroskopie. Durch einen Vergleich der Bandenintensität der Estercarbonylextinktionen bei 1745 cm^{-1} waren zumindest halbquantitative Aussagen möglich. Demnach muß es sich beim Perchlorat des primären Perjodat-Spaltprodukts XIV um einen Triester handeln. Die Acetylbande war bei gleicher Einwaage mit der von Triacetylcevinperchlorat deckungsgleich.

Die weitaus beste Nachweismethode für die genaue Anzahl der Acetylgruppen bot jedoch die Kernresonanzspektroskopie [29]. Der τ_{-CH_3}-Wert der Methylprotonen aus einem Acetylrest der allgemeinen Formel XXI wird durch die α-ständige Ester-

29) H.SUHR, Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1965

carbonylgruppe, sowie in geringerem Maß durch den β-ständigen Äthersauerstoff zu tieferem Feld (τ_{-CH_3} = 7,6-8,3 ppm) verschoben als gewöhnliche Methylprotonen (τ_{-CH_3} = 8,1-9,5 ppm)[29].



XXI

Die betreffenden Signale erscheinen als Singuletts, da am α-Kohlenstoffatom kein Proton existiert.
Die Lage dieser Singuletts wird durch die unterschiedliche Umgebung der Esterfunktionen am Ringskelett jeweils so beeinflußt, daß sich geringe Unterschiede ergeben. Dadurch liegen die einzelnen Acetylpeaks deutlich getrennt und erscheinen bei τ-Werten zwischen 7,9 und 8,1 ppm.
Tabelle 7 bestätigt, daß 3,4-Diacetylcevin[x)] zwei, das 3,4,16-Triacetat V jedoch drei getrennte Estersignale aufweist. Vom Tetraacetylcevin an nimmt die Auflösung durch die gehäufte Anzahl der Signale ab (τ_{-CH_3} = 7,93; 7,99; 8,0; 8,01 ppm).

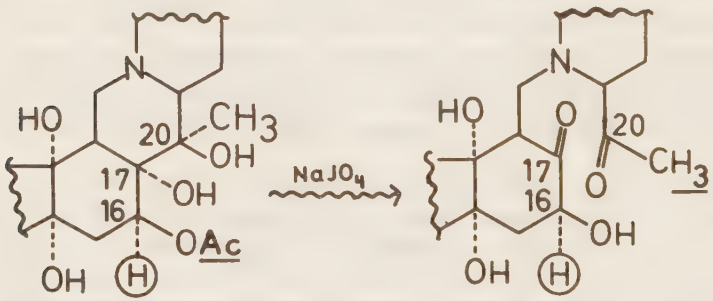
Verbindung	Lösungsmittel	Zahl der Estersignale	Chem.Verschiebung τ (ppm)	Integration der Acetylprotonen
3,4-Diacetylcevin	$CDCl_3$	2	7,9 7,92	6
3,4,16-Triacetylcevin (V)	"	3	7,96 8,02 8,08	9
dto. Perjodat-Spaltprodukt	"	3	7,96 8,04 8,10	9

Tab. 7: NMR-Signale der Acetylgruppen

x) Dargestellt durch Methanolyse von 3,4,16-Triacetylcevin

Aus Tabelle 7 geht hervor, daß die Lage der Acetylgruppensignale des Cevintriacetats und dessen primären Perjodat-Spaltprodukts nahezu identisch ist. Allerdings treten im τ-Bereich von 7,9 bis 8,1 ppm grundsätzlich alle Methylgruppen in Resonanz, die in α-Stellung eine Carbonylgruppe tragen; dies gilt auch für Methylketone, die deshalb eine Acetylgruppe vortäuschen können [30].

Nun soll nach der bisherigen Formulierung der Perjodatspaltung von 3,4,16-Triacetylcevin [18] einerseits die Estergruppe an C-16 abgespalten werden, andererseits aber an C-20 ein Methylketon entstehen. Dieses würde im Feldbereich von τ- ca. 8 ppm zu einem Singulett führen und könnte dadurch für eine Acetylgruppe an C-16 gehalten werden, die in Wirklichkeit gar nicht mehr vorhanden ist:

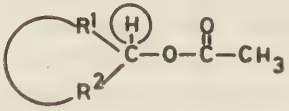


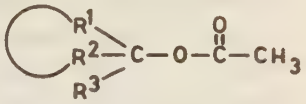
V VI

Das Problem konnte gelöst werden, sobald die Esterfunktion an C-16 durch ein anderes Kriterium nachgewiesen wurde. Dies gelang durch die Zuordnung desjenigen Protons, welches zu-

30) S.ITÔ, J.B. STOTHERS u. S.M. KUPCHAN, Tetrahedron 20, 913 (1964)

sammen mit der sekundären Estergruppe an C-16 steht (Typ 1):

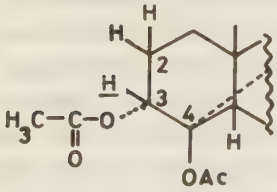
Typ 1: 

Typ 2: 

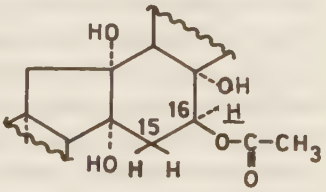
$R^1 = R^2 = R^3 = Alkyl$

Solche Protonen besitzen durch ihre Nachbarschaft zur Estergruppe eine extrem hohe chemische Verschiebung (τ_{-H} zwischen 4 und 5 ppm) und lassen sich dadurch von den zahlreichen übrigen Protonen leicht unterscheiden [31]. Tertiäre Estergruppen (Typ 2) geben naturgemäß keine entsprechenden Signale, da ihnen das Proton an der Verknüpfungsstelle mit dem Ringsystem fehlt.

Die betreffenden Protonen von Typ 1 koppeln im Fall des 3,4,16-Triacetylcevins (V) mit den benachbarten Methylengruppen an C-2 bzw. C-15. Die Signale werden also aufgespalten.



V



V

Die Größe der Kopplungskonstante hängt davon ab, ob die Anordnung des Protons an C-3 bzw. C-16 axial oder äquatorial ist. Bei einem Spektrenvergleich von 3,4,16-Triacetylcevin und 3,4,16-Triacetylveracevin [32] beobachtet man jeweils ein

---

31) J.N. SHOOLERY u. M.T. ROGERS, J.Amer.Chem.Soc. 80, 5121 (1958)

32) Eingehende Untersuchungen von H.EHRHARDT, Dissertation Tübingen 1968 (im Druck)

Signal bei τ_{-H} = 4,65 ppm, dessen Integration einem Proton entspricht. Dabei handelt es sich um das äquatorialständige Proton an C-16, dessen konfigurative Stellung im Veracevin- und Cevinester gleich ist[x]. Zusätzlich findet man jeweils ein weiteres Signal für 1 Proton, dessen τ_{-H}-Wert beim Cevinester 4,64 ppm beträgt, beim Veracevinester jedoch bei tieferem Feld liegt (τ_{-H} = 4,31 ppm). Da die Signale unterschiedliche Werte aufweisen, müssen sie von dem Proton an C-3 stammen, welches bei Cevin axiale, bei Veracevin jedoch äquatoriale Lage hat. Für diese Zuordnung gibt es zwei Gründe:

1. Signale von axialen Protonen liegen grundsätzlich bei höherem Feld, was im Falle des axialen Protons an C-3 des Cevinesters auch zutrifft.

2. Die Breite des Signals hängt von der Größe der Kopplung mit der benachbarten Methylengruppe an C-2 ab. Das Triplett des äquatorialen Protons an C-3 des Veracevinacetats muß die Breite einer äquatorial/axialen und einer diäquatorialen Kopplung aufweisen (die Konstanten J_{ae} und J_{ee} liegen zwischen 2,5 und 4,5 Hz). Demnach kann die Bandenbreite des genannten Tripletts 5-9 Hz betragen. Die Breite des vom axialen Proton an C-3 des Cevinesters stammenden Signals setzt sich aus einer diaxialen und einer axial/äquatorialen Kopplung zusammen (J_{aa} = 8-15 Hz). Dieses Signal wird also wesentlich breiter sein (10,5 - 19,5 Hz; s. Tabelle 8).

---

x) Die Protonen an C-3 und C-16 stehen bei Veracevin in beiden Fällen äquatorial, bei Cevin an C-3 axial, an C-16 äquatorial.

	Chem. Verschiebung τ des Protons an		Bandenbreite (Hz) des Protons an		Lösungsmittel
	C-3	C-16	C-3	C-16	
3,4,16-Triacetyl-veracevin	4,31	4,63	10-11	10	$CDCl_3$
3,4,16-Triacetyl-cevin (V)	4,64	4,65	16-17	9	"
dto. Perjodat-Spaltprodukt XIV	4,50	4,20	17	9	"

Tab. 8: NMR-Signale der Protonen an C-3 und C-16. Die Messung der Bandenbreite erfolgte nach [33].

Aus Tabelle 8 geht hervor, daß beim primären Perjodat-Spaltprodukt XIV im τ_{-H}-Bereich von 4 bis 5 ppm zwei verschiedene Signale auftreten. Diese müssen zwangsläufig von den Protonen an C-3 und C-16 stammen, da im Cevinmolekül nur die Hydroxygruppen an C-3 und C-16 sekundär sind, wobei jedes der Einzelprotonen an C-3 und C-16 nur ein Signal gibt. Alle übrigen OH-Gruppen sind tertiär. Die chemische Verschiebung der beiden Protonensignale weist eindeutig darauf hin, daß die ihnen benachbarten OH-Gruppen acetyliert sind.

Damit ist sicher, daß die Estergruppe an C-16 bei der Perjodatspaltung von Triacetylcevin erhalten bleibt. Zu einer Abspaltung kommt es erst bei der anschließenden Zersetzung zum Enon XVIII.

33) H.FELTKAMP, N.C. FRANKLIN, K.D. THOMAS u. W.BRÜGEL, Liebigs Ann.Chem 683, 64 (1965)

d) Ausschluß einer 17,20-Dionbildung

Der vorangegangene Nachweis einer Acetylgruppe an C-16 war von entscheidender Bedeutung für die Zuordnung der drei Methylgruppensignale bei τ_{-CH_3} = 7,96; 8,04 u. 8,1 ppm im Spektrum des primären Spaltprodukts (s. Tabelle 7). Demnach stammen zwei davon aus den Acetylresten an C-3 und C-16. Das dritte wird von der tertiären Acetylgruppe an C-4 hervorgerufen. Damit schied die 17,20-Diketonstruktur VI für das Perjodat-Spaltprodukt endgültig aus.

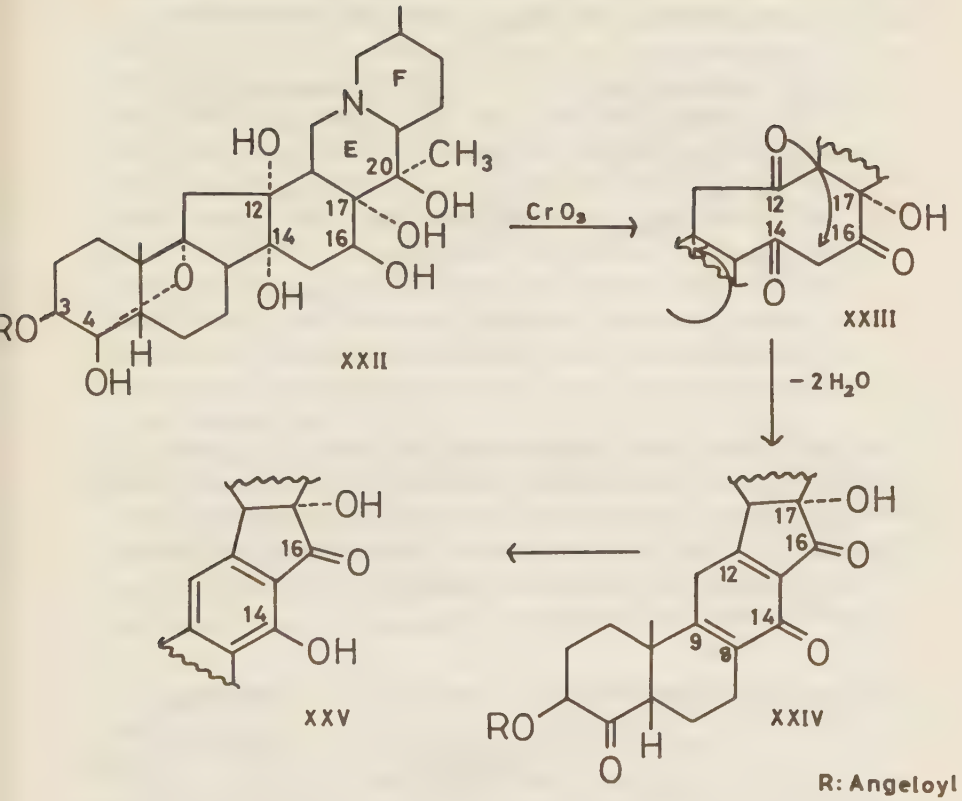
e) Chromsäureoxydation von Triacetylcevin

Die bisher gewonnenen Ergebnisse schlossen zwar die 17,20-Dionstruktur VI aus, lieferten jedoch noch keinen direkten Beweis für den wirklichen Verlauf der Perjodatspaltung. Er gelang erst nach einer vorsichtigen Oxydation von 3,4,16-Triacetylcevin mit Chromsäure.
Aus einem früheren Versuch [34] war bekannt, daß Cevadin (XXII), der C-3-Angelicasäureester des Veracevins, durch milde Oxydation mit Kiliani-Reagens [x] zu einem Stoff mit einer 7-Hydroxyindanon(1)-Teilstruktur XXV oxydiert wird.

---

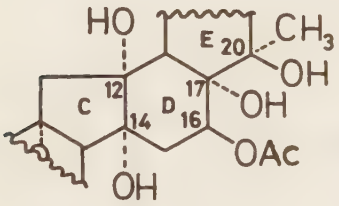
x) 60 g Natriumdichromat, gelöst in einer Mischung aus 80 g konz. Schwefelsäure u. 270 g Wasser.

34) M.V. MIJOVIĆ, E.SUNDT, E.KYBURZ, O.JEGER, V.PRELOG, Helv. chim. acta 38, 231 (1955)

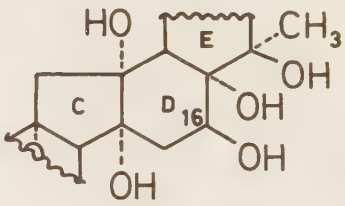


Die sekundäre OH-Gruppe an C-16 (in XXII) wird zum Keton oxydiert, während das Glycol C-12/C-14 oxydativ zum 12,14-seco-Dion (12,14) gespalten wird. Das entstehende Triketon XXIII cyclisiert spontan unter zweifachem Wasseraustritt und anschließender Aromatisierung zum Endprodukt XXV. Der Ring E wird durch diese Reaktionen nicht verändert.

Die Chromsäureoxydation von 3,4,16-Triacetylcevin (V) mußte sehr ähnlich verlaufen wie die von Cevadin (XXII).

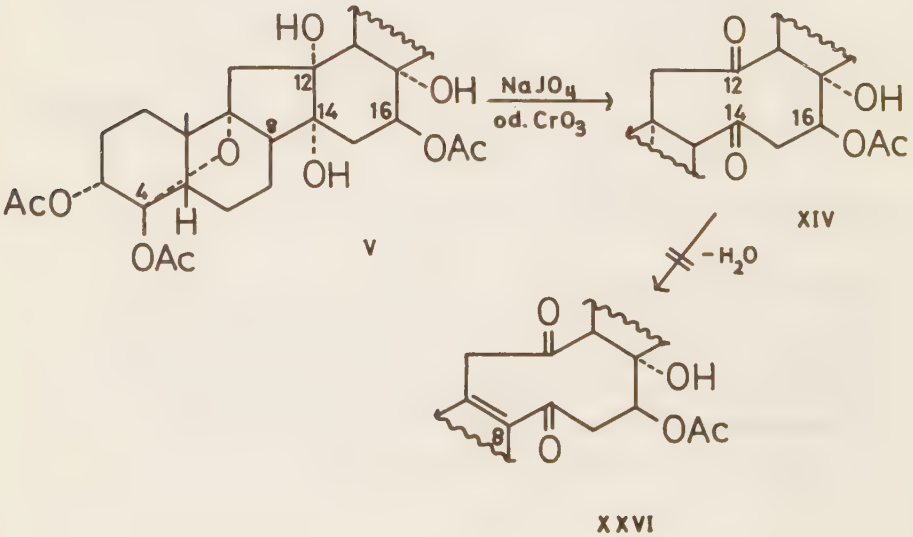


V



XXII

Beide Stoffe unterscheiden sich an den Ringen C, D und E lediglich durch die OH-Gruppe an C-16. Diese ist beim Cevinester acetyliert und dadurch vor Oxydation geschützt. Die Identität von V und XXII bezüglich ihrer Glycolstruktur an C-12/C-14 bürgt dafür, daß die Oxydation dieses Diols in beiden Fällen analog verläuft:



V

XIV

XXVI

Bei der Chromsäureoxydation von 3,4,16-Triacetylcevin (V) entsteht demnach mit Sicherheit das 12,14-seco-Dion (12,14) XIV. Dieses Diketon ist im Gegensatz zum primären Spaltprodukt XXIII von Cevadin (XXII) aus zwei Gründen stabiler. Erstens unterbleibt die Bildung einer Ketogruppe an C-16, da die entsprechende Hydroxygruppe in V verestert ist. Außerdem liegt die hemiketalische OH-Funktion an C-4 des Triacetylcevins substituiert vor, während sie in Cevadin frei ist. Diese Estergruppe verhindert bei der Spaltung von V die Einführung einer Δ 8-Doppelbindung, und damit jede Möglichkeit zur Aromatisierung. Bei der Reaktion des Cevadins hingegen wird aus den Zentren C-4/C-8 und C-9 1 Mol Wasser abgespalten.
Erwartungsgemäß zeigte der bei Chromsäureoxydation mit Kiliani-Reagens aus 3,4,16-Triacetylcevin (V) gewonnene Stoff vollkommene Übereinstimmung mit dem primären Perjodat-Spaltprodukt XIV. Damit war das eigentliche Problem der Spaltung experimentell gelöst. - Nun interessierten die chemischen Eigenschaften von XIV.

4. Chemisches Verhalten des primären Perjodat-Spaltprodukts

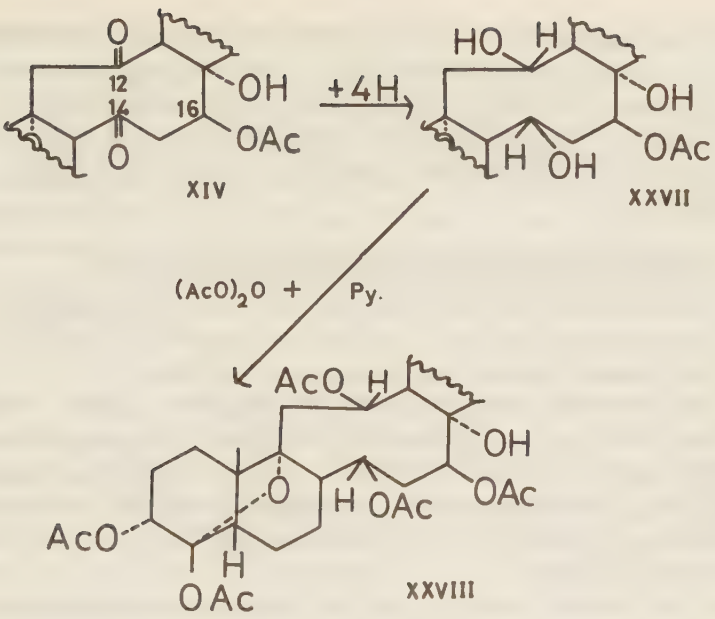
a) Umsetzung mit Carbonylreagenzien

Die UV-, IR- und CD-Messungen des Spaltprodukts XIV hatten die Anwesenheit von Carbonylchromophoren bewiesen. Die Befunde reichten jedoch nicht zur Festlegung der genauen Anzahl dieser Funktionen aus; vielmehr war eine nähere Untersuchung erforderlich.
Der zunächst versuchte Nachweis mit Carbonylreagenzien war aus verschiedenen Gründen äußerst schwierig. Erstens zeigte das Dreiding-Modell des 12,14-seco-Dions XIV eine extrem freie Drehbarkeit im Neunring, so daß die Ketogruppen durch die Nachbarringe A und B, bzw. E und F

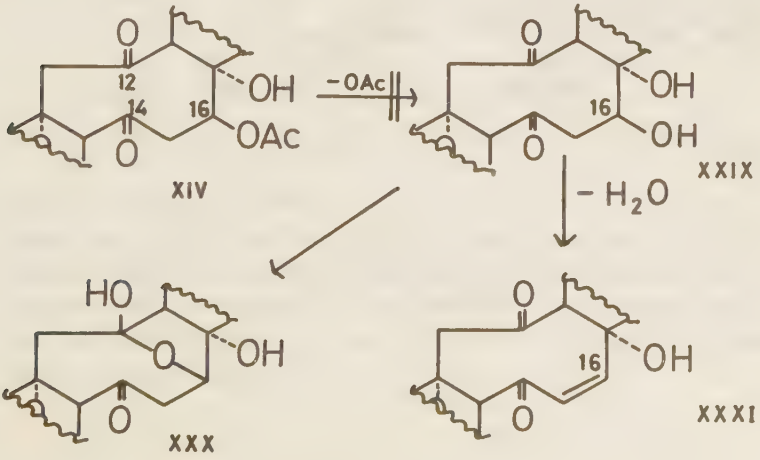
abgeschirmt werden. Daher ließ sich schon voraussagen, daß die Reaktion mit raumfüllenden Carbonylreagenzien beträchtlich erschwert oder gar unmöglich ist.
So blieben die Umsetzungen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin und p-Nitrophenylhydrazin gänzlich aus. Dies wurde dünnschichtchromatographisch nachgewiesen. Versuche mit dem Spaltprodukt-Perchlorat ergaben selbst nach längerem Erwärmen der entsprechenden Ansätze nur die unveränderten Ausgangssubstanzen.
Andererseits war die Kristallisationsneigung in allen Fällen, wo eine Umsetzung stattfand, äußerst gering.
Versuche zur Thioketalisierung nach der Methode von FIESER [24] führten zwar zur vollständigen Umsetzung der freien Spaltbase bzw. deren Perchlorat, jedoch waren die entstandenen Reaktionsprodukte stets amorph und ließen sich durch Umfällen nur unvollständig reinigen.
Auch bei der Herstellung des Oxims und Semicarbazons verlief die Umsetzung quantitativ. Die Kristallisation war jedoch so ungenügend, daß keine definierbaren Stoffe entstanden. Diese letzten beiden Reaktionen ließen sich im übrigen nur bei pH 8-9 durchführen, da sich die freie Base XIV und deren Perchlorat durch stärkeren Alkalizusatz irreversibel veränderten.

b) Reduktion mit Natriumborhydrid

Nachdem es unmöglich war, die Carbonylstrukturen in definierte Azomethinderivate zu verwandeln, gelang die Bestimmung der Ketogruppen über einen Umweg.
Dazu sollte das Spaltprodukt XIV mit Natriumborhydrid reduziert, und die entstandenen Hydroxygruppen mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert werden. Danach war eine Pentaacetylstruktur XXVIII zu erwarten, die durch Bestimmung des Molekulargewichts, sowie durch die Messung der Acetyl- und Tieffeldresonanzen im NMR-Spektrum nachzuweisen war:



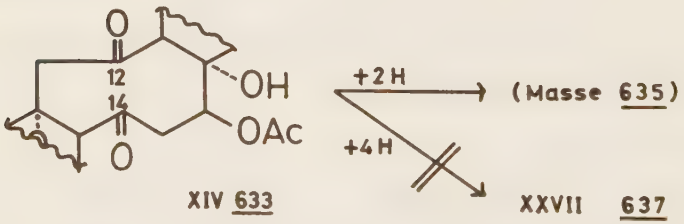
Die Reduktion wurde mit Natriumborhydrid durchgeführt. Es mußte stets bei schwach saurem pH gearbeitet werden, um eine Abspaltung der leicht verseifbaren Acetylgruppe an C-16 und evtl. damit verbundene Folgereaktionen zu vermeiden. Die rasche Zersetzung des Borhydrids in saurem Milieu verlangte allerdings einen hohen Überschuß.



Nach Beendigung der Reduktion wurde evtl. noch vorhandenes Hydrid durch weiteren Säurezusatz zerstört, und die reduzierte Base aus dem Rückstand durch verd. Ammoniak freigesetzt. Nach fraktionierter Chromatographie des eingedampften Chloroformauszugs wurde ein kristalliner Stoff erhalten.

5. Konstitutionsaufklärung des Reduktionsprodukts

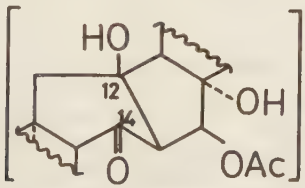
Das DC-Verhalten der Substanz war dem von 3,4,16-Triacetylcevin sehr ähnlich (Δ Rf = 0,1). Die IR-Spektren beider Stoffe stimmten ebenfalls weitgehend überein.
Gegenüber dem Ausgangsstoff XIV zeigten sich jedoch deutliche Unterschiede, da ein Cotton-Effekt, sowie die entsprechenden Ketobanden im IR-Bereich fehlten. Bei der Reduktion waren also beide Ketochromophore verschwunden. Demnach mußte man annehmen, daß das 12,14-seco-Diol(12,14) XXVII mit der Masse 637 entstanden war.
Dies traf jedoch nicht zu, da die massenspektrometrische Ermittlung des Molekulargewichts den unerwarteten Wert 635 ergab.



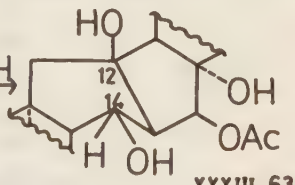
XIV 633 XXVII 637

Für dieses Verhalten gibt es nur zwei Erklärungen:

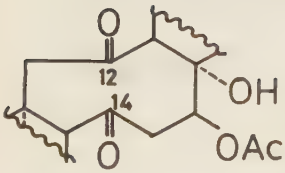
1. Es ist denkbar, daß vor der Reduktion von XIV eine transanulare Aldoladdition zwischen einem der beiden Ketocarbonyle und der jeweils im Ring gegenüberstehenden, aktiven Methylengruppe auftritt. Dabei existieren zwei verschiedene Möglichkeiten (a und b). Die entstehenden Zwischenstufen könnten unter Bildung der Strukturen XXXIII u. XXXV (Mol.-Gew. 635) nur noch zwei Wasserstoffatome addieren:



XXXII



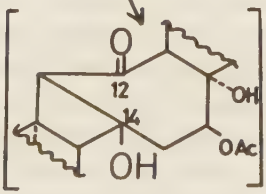
XXXIII, 635



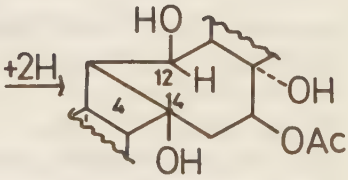
XIV, 633

a

b

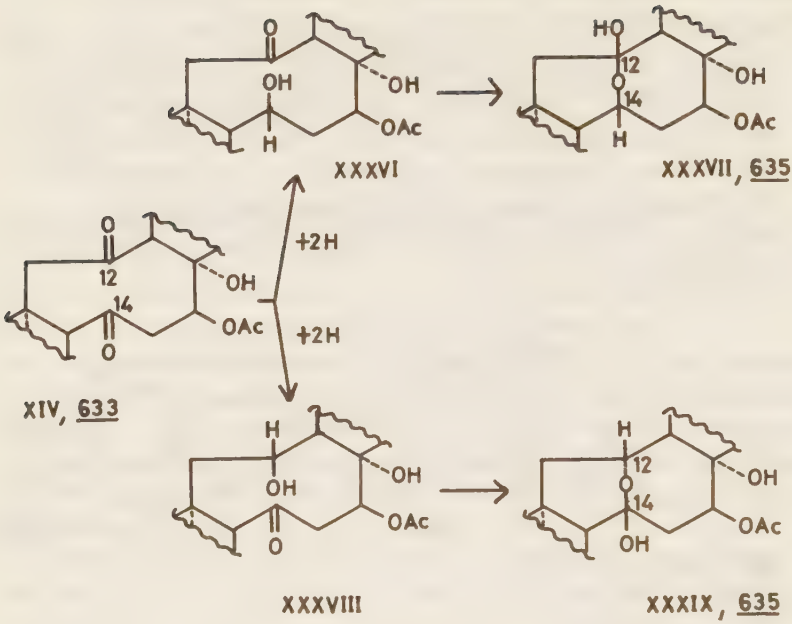


XXXIV



XXXV, 635

2. Andererseits kann man sich vorstellen, daß durch die mögliche Verdrehung des beweglichen Neunrings eine der beiden Carbonylgruppen bevorzugt reduziert wird. Das Reaktionsprodukt könnte dann in Analogie zum entsprechenden System in den Ringen A und B des Cevins sofort zum Hemiketal stabilisiert werden:



Zwischen den vier Möglichkeiten XXXIII, XXXV, XXXVII und XXXIX mußte nun entschieden werden.
Die Struktur XXXV war durch das Auftreten eines spannungsreichen Vierrings äußerst unwahrscheinlich. Die Richtigkeit dieser Annahme wurde später bestätigt.
Eine Differenzierung zwischen den 12,14-Diolstrukturen XXXIII u. XXXV und den Hemiketalen XXXVII bzw. XXXIX war aufgrund der darin enthaltenen Hydroxygruppen an C-12/C-14 möglich.
Die Unterscheidung gelang auf chemischem Weg durch Titration des reduzierten Spaltprodukts mit Chromsäure, sowie durch dessen Acetylierung. Die Ergebnisse dieser beiden Versuche

wurden durch die entsprechenden Kernresonanzspektren eindeutig bestätigt.

a) Chromsäuretitration

Bei der Bestimmungsmethode nach KUPCHAN [35] werden nur sekundäre Alkohole oxydiert, während tertiäre wesentlich stabiler sind.
Dementsprechend konnten wir experimentell nachweisen, daß die 3,4,16-Triacetate tatsächlich nur sehr zögernd angegriffen werden, da die restlichen OH-Gruppen ausschließlich tertiär sind.

3,4,16-Triacetylcevin (V)	0,042
3,4,16-Triacetylveracevin [35]	0,098 ; 0,124 [35]
Reduz. Perjodat-Spaltprodukt	0,127
3,4-Diacetylcevin	0,51
3-Monoacetylcevin	0,48

Tab. 9: Durch Titration ermittelte Zahl der sekundären OH-Gruppen pro Mol Substrat

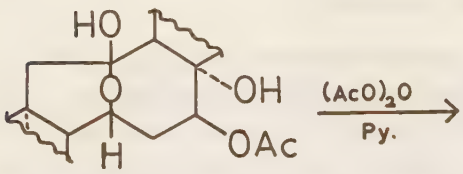
Erwartungsgemäß stieg der Reagensverbrauch stark an, sobald sekundäre Hydroxygruppen titriert wurden, wie etwa die sekundären Funktionen an C-16 des 3-Mono- und 3,4-Diacetylcevins.
Die freie, hemiketalische OH-Gruppe an C-4 des 3-Monoacetats verbrauchte hingegen kein zusätzliches Reagens, wie der Vergleich mit dem 3,4-Diacetat zeigt.
Demnach verhalten sich hemiketalische OH-Gruppen wie gewöhnliche tertiäre Alkohole und werden ähnlich langsam oxydiert.

35) S.M. KUPCHAN u. D.LAVIE, J.Amer.chem.Soc. 77, 683 (1955)

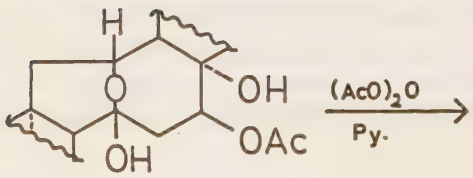
Ein wichtiges Kriterium war, daß der Chromsäureverbrauch der Triacetate und des Reduktionsprodukts in derselben Größenordnung lag. Letzteres enthält demnach keinerlei sekundäre Hydroxygruppen, wie etwa die Strukturen XXVII, XXXIII oder XXXV. Diese schieden daher für die Formulierung aus!
In Wirklichkeit waren nur tertiäre OH-Gruppen vorhanden, wobei durch Chromsäuretitration grundsätzlich nicht zwischen alkoholischem und hemiketalischem Charakter differenziert werden kann. Darüber entschied erst ein Acetylierungsversuch.

b) Nachacetylierung des Reduktionsprodukts

Hemiketalische Hydroxygruppen werden im Gegensatz zu üblichen tertiären Alkoholen durch Acetanhydrid in Pyridin verestert [14]. Demnach könnte eine tertiäre OH-Gruppe des reduzierten Spaltprodukts nur dann acetyliert werden, wenn diese hemiketalischen Charakter besitzt. Tatsächlich ließ sich durch Acetylierung eine solche Hemiketalgruppe nachweisen:



XXXVII, 635 XL, 677



XXXIX, 635 XLI, 677

Aus dem Triester XXXVII/ XXXIX entstand dabei ein Tetraacetat, dessen Molekulargewicht 677 den erwarteten Strukturen XL und XLI entsprach.
Dieses Ergebnis wurde durch Betrachtung der Kernresonanzspektren bestätigt.

c) Kernresonanzspektroskopische Strukturanalyse

Ein Vergleich der Kernresonanzen des ursprünglichen Perjodat-Spaltprodukts XIV und seiner reduzierten Form XXXVII/ XXXIX zeigte in den Positionen der drei charakteristischen Methylsignale der Acetylgruppen im τ-Bereich von ca. 8 ppm weitgehende Übereinstimmung:

	Chem. Verschiebung τ (ppm)	Estersignale	Integration
Perjodat-Spaltprodukt XIV	7,96; 8,04; 8,10	3	9
Reduziertes Spaltprodukt XXXVII/ XXXIX	7,94; 7,96; 8,0	3	9
dto. Acetylierungsprodukt XL/ XLI	7,90; 7,95; 7,98; 8,0	4	12

Tab. 10: Chemische Verschiebung der Estermethylprotonen, gemessen in $CDCl_3$

Außerdem war die jeweilige chemische Verschiebung, sowie die Signalbreite der Protonen an C-3 bzw. C-16 nahezu identisch:

	Chem. Verschiebung τ des Protons an		Bandenbreite (Hz) des Protons an	
	C-3	C-16	C-3	C-16
Perjodat-Spaltprodukt XIV	4,50	4,20	17	9
Reduziertes Spaltprodukt XXXVII/ XXXIX	4,55	4,10	18	10

Tab. 11: Chemische Verschiebung der Protonen an C-3 und C-16, gemessen in $CDCl_3$

Für das reduzierte Spaltprodukt ergab sich aus diesen Werten zwangsläufig eine 3,4,16-Triacetylstruktur, und damit gleichzeitig die experimentelle Bestätigung für das ermittelte Molekulargewicht (635).

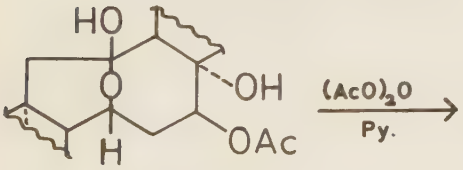
Ein weiteres, sehr wichtiges Kriterium für die Konstitution des reduzierten Spaltprodukts war die genaue Anzahl der freien OH-Gruppen. Diese konnte durch Austausch der Hydroxyprotonen mit Deuteriumoxid bestimmt werden. Danach verschwanden im Spektrum von XXXVII/ XXXIX drei Signale, deren Integration insgesamt drei Protonen und damit eindeutig drei freien Hydroxygruppen entsprach (τ_{-OH} = 6,05; 6,32; 7,14). Dadurch schieden die Strukturvorschläge XXVII, XXXIII und XXXV, die 4 freie OH-Gruppen enthalten, endgültig aus.

Ein letztes Kriterium für die Hemiketalstruktur war ein Signal bei τ_{-H} = 5,83 - 6,06 ppm. Dieses stammte der Integration zufolge von einem Einzelproton, welches sich nicht mit Deuteriumoxid austauschen ließ. Seine chemische Verschiebung verlangte, daß es am gleichen Kohlenstoffatom steht

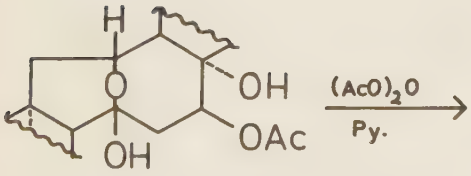
wie eine Hydroxy- oder Äthergruppe. Die erstere Möglichkeit mußte im entsprechenden Acetylderivat eine Verschiebung des Signals zu tieferem Feld verursachen. Dies war jedoch eindeutig nicht der Fall. Damit mußte es sich zwangsläufig um das hemiketalische Proton an C-14 in XL bzw. C-12 in XLI handeln.

Rückschließend war damit auch die Hemiketalstruktur des reduzierten Spaltprodukts, sowie die Richtigkeit der formulierten Perjodatspaltung auf Seite 38 bewiesen.

Die strukturellen Unterschiede der Isomerenpaare XXXVII/ XXXIX bzw. XL/ XLI waren so gering, daß es äußerst schwierig sein dürfte, zwischen den jeweiligen Formen zu trennen.



XXXVII, 635 XL, 677



XXXIX, 635 XLI, 677

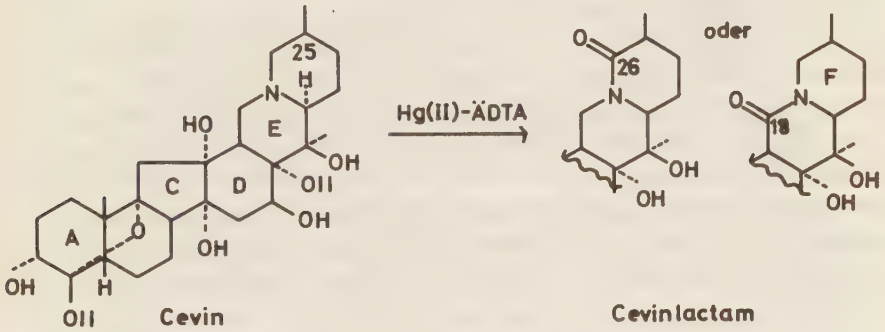
Folglich konnte weder bei der Säulen- noch der Dünnschichtchromatographie eine Auftrennung der Substanzen in zwei Komponenten beobachtet werden.

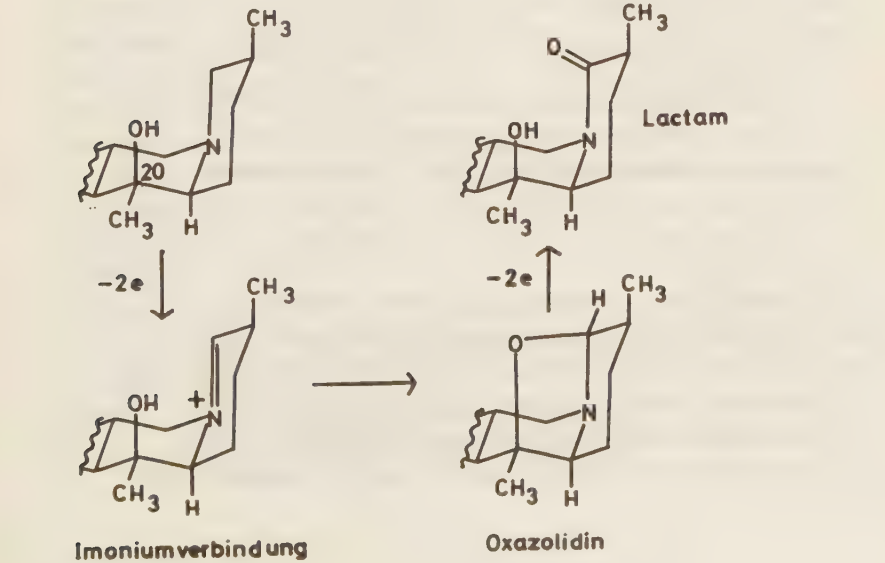
Die Entstehung beider Isomere XXXVII und XXXIX ist bei der Reduktion des primären Spaltprodukts XIV in gleicher Wahrscheinlichkeit möglich. Jedes der Carbonyle an C-12 und C-14 kann durch die vorhandene freie Drehbarkeit im Neunring in eine durch die Nachbarringe so geschützte Lage gelangen, daß jeweils nur die andere Ketogruppe reduziert wird. Demnach sollten also beide Isomere entstehen.-Für den Strukturbeweis der Hemiketalform war dieses Problem völlig bedeutungslos. Hier wäre nur anzufügen, daß das Hemiketal an C-12/C-14 nicht mit den entsprechenden Ketolformen XXXVI/ XXXVIII im Gleichgewicht steht. Selbst bei hohen Konzentrationen konnte man keinen, in diesem Fall zu erwartenden Cotton-Effekt beobachten.

B UMSETZUNGEN MIT Hg(II)-ÄDTA

1. Die Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von Cevin und seinen Derivaten

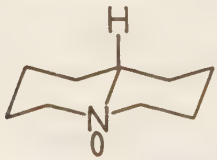
Zur Festlegung der Konfiguration des Chinolizidinsystems der Ringe E und F in Cevin wurde das Alkamin I von MÖHRLE mit Quecksilber(II)-acetat unter Zusatz von Dinatriumäthylendiamintetraacetat dehydriert. Dabei resultierte nicht die erwartete Imoniumverbindung, sondern ein Lactam [6].



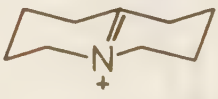


In umfangreichen Modellversuchen an einfachen Aminoalkoholen [36] wurde geklärt, daß es sich bei der Lactambildung um eine insgesamt doppelte Dehydrierung unter Nachbargruppenbeteiligung einer Hydroxygruppe handelt. Bei Cevin kann sich jedoch nach Versuchen mit Protoverin [37] nur die C-20-Hydroxygruppe an dieser Reaktion beteiligen. Danach scheint aufgrund des angenommenen Mechanismus [6] nur die Lactambildung an C-26 einzusetzen.

Der Quecksilber(II)-ÄDTA-Komplex greift am Stickstoff an und führt unter dem Entzug von 2 Elektronen zur Bildung einer Imoniumverbindung (s. S. 51).
Die $C=\overset{+}{N}$-Bindung wird von der C-20-Hydroxygruppe nucleophil zum Oxazolidin substituiert und dieses erneut zur Oxazoliniumverbindung dehydriert. Die anschließende Hydrolyse liefert das Lactam. Aus diesem Verlauf der Reaktion wurde geschlossen, daß in Cevin ein cis-Chinolizidinsystem vorliegen müsse, da ein trans-Chinolizidin aufgrund des stereoelektronischen Prinzips [38] lediglich eine Imoniumstruktur zum tertiären Stickstoff ergeben dürfte.



trans – Chinolizidin



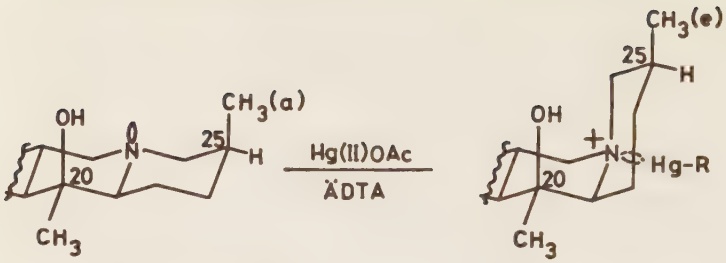
Imoniumstruktur

36) H.MÖHRLE, Arch.Pharmaz. 299, 122 (1966)
37) H.MÖHRLE, Habilitationsschrift Tübingen 1963
38) R.B. TURNER, R.ANLIKER, R.HELBLING, J.MEIER u. H.HEUSER, Helv.chim.Acta 38, 411 (1955)
Stereoelektronisches Prinzip: Sämtliche an der Reaktion beteiligten Zentren müssen koplanar sein.

KUPCHAN und Mitarbeiter [39] hatten bei der Dehydrierung mit N-Bromsuccinimid ebenfalls ein Oxazolidin mit cis-Chinolizidin-Struktur erhalten. KESSAR [40] kam aufgrund von Berechnungen zu dem Schluß, daß die cis-Chinolizidinform in Cevin begünstigt sein müsse.
ITÔ, STOTHERS und KUPCHAN [30] stellten jedoch bei Kernresonanzmessungen fest, daß das Proton an C-25 äquatorial und damit die Methylgruppe axial stehen muß. Das bedeutet jedoch eine trans-Anordnung des Chinolizidinsystems, da die Stellung des H-Atoms an C-22 gesichert ist.
Durch Röntgenstrukturanalyse bewies auch EELES [20], daß die Ringe D, E und F in Cevin als transverknüpfte Sesselformen vorliegen. Danach konnte die Lactambildung von Cevin nur noch so erklärt werden, daß es während der Dehydrierung zu einem Durchschwingen des Stickstoffs aus der ursprünglichen trans- in die cis-Chinolizidinform kommt.
Den experimentellen Nachweis für einen derartigen Konfigurationswechsel führte KARL [41] durch die Untersuchung von 1-Hydroxy-7-methyl-chinolizidinen, die als freie Basen transverknüpft vorliegen. Diese werden bei der Quaternisierung zu Methojodiden sofort in die jeweiligen cis-Formen umgelagert, sobald die Hydroxygruppe in 1-Stellung axialständig ist.
Das bedeutet für die Dehydrierung von Cevin, daß bei der N-Mercurierung mit Sicherheit ebenfalls eine Umlagerung aus der trans-Chinolizidin- in die entsprechende cis-Form stattfinden muß, zumal sich sonst die Methylgruppe an C-25 in der energetisch ungünstigeren Axiallage befindet [30]:

---

39) S.M. KUPCHAN, W.S. JOHNSON u. S. RAJAGOPALAN, Tetrahedron 7, 47 (1959)
40) S.V. KESSAR, Experientia 18, 56 (1962)
41) C.W. KARL, Dissertation Tübingen 1968



trans-Verknüpfung

cis-Verknüpfung

R = Hg-ÄDTA-Rest

Setzt man also die strenge Gültigkeit der mechanistischen Vorstellung voraus, so ist das Cevinlactam mit großer Wahrscheinlichkeit ein 26-Oxoderivat.

a) Untersuchung von Cevinlactam

Die Darstellung des Lactams erfolgte unter den üblichen Bedingungen mit 8 Oxydationsäquivalenten bei 100° in 90 Minuten unter Stickstoff. Nach langwieriger Aufarbeitung erhielten wir die literaturgemäße [6], kristalline Verbindung.

Die hier erstmalig verwendete Dünnschichtchromatographie zeigte überraschenderweise, daß der Stoff nicht einheitlich war. Er ließ sich auf Kieselgel $_{HF}$ in zwei Flecke unterschiedlicher Intensität auftrennen (Verhältnis des oberen zum unteren Fleck etwa 9:1), sobald acetonhaltige Fließmittel verwendet wurden.

Dieses Verhalten kann unterschiedliche Ursachen haben.

1. Das Lactam ist einheitlich und bildet unter dem Einfluß des Sorbens ein Acetonid, oder es zersetzt sich während der Chromatographie.
2. Es liegt ein echtes Gemisch von Dehydrierungsprodukten vor, das entweder aus verunreinigter Ausgangssubstanz, oder einer ungenügenden Reinigung des Lactams resultiert.
3. Aus einheitlichem Cevin entstehen bei der Dehydrierung zwei isomere Lactame.

Eine zu Protoverin und Germin analoge Acetonidbildung ist bei Cevin zumindest präparativ unmöglich. Allerdings fiel auf, daß die Trennung der Lactamkomponenten nur mit Ketonen möglich war (Aceton, Methyläthylketon, Cyclohexanon und Acetessigester). Bei partieller Ketalbildung mit den Hydroxygruppen des Lactams müßte jedoch nach zweidimensionaler DC eine erneute Aufspaltung zu insgesamt 3 Flecken beobachtet werden. Dies war eindeutig nicht der Fall.

Eine partielle Zersetzung des Lactams beim Auftragen auf die DC-Platte konnte ausgeschlossen werden, da sich die Intensitätsunterschiede selbst nach 16-stündigem Kochen des Lactams in Aceton unter Zusatz von hochaktiviertem Kieselgel $_{HF}$ (aktiviert bei 140°) nicht veränderten. Eine unterschiedlich lange Aktivierung der Platten führte zu gleichen Trennergebnissen.

Die Verunreinigung konnte mit Sicherheit ausgeschlossen werden, da sich das DC-Verhalten des Lactams selbst nach Dehydrierung von sorgfältigst, noch zusätzlich über das Perchlorat gereinigtem Cevin, sowie nach mehrmaligem Umkristallisieren des schmelzpunktsreinen Lactams nicht veränderte.

Schonendere Bedingungen, wie etwa niedrige Temperaturen, kürzere Reaktionsdauer oder geringerer Überschuß des

Oxydationsmittels führten bei qualitativ gleichen Ergebnissen lediglich zu niederen Ausbeuten. Schließlich konnte man auch bei den schmelzpunktsreinen Lactamen von 3,4,16-Triacetyl- und 3,4,(12,14),16-Tetraacetylcevin sowie bei Sabin[42)43)]-lactam völlig analoge Doppelflecke beobachten.
Nach dem Ausscheiden aller vorgenannten Möglichkeiten war demnach mit einer Bildung von außerordentlich ähnlichen und vermutlich isomeren Lactamen zu rechnen.

b) Präparative Schichtchromatographie des Lactamgemischs

Bei DC-Versuchen bewirkten Cyclohexanon und Acetessigester maximale Rf-Unterschiede (Δ Rf = 0,13). Beide Fließmittel waren jedoch wegen der zu geringen Löslichkeit des Cevinlactams ($< 1‰$) für eine präparative Trennung ungeeignet.
Bessere Lösungsmittel, wie Methanol, Äthanol, Tetrahydrofuran, DMSO, Essigsäureäthylester, Eisessig oder Pyridin hatten dagegen keinerlei Trennwirkung. Andere Sorbentien, wie Aluminiumoxid, Polyamid oder Cellulose ermöglichten selbst bei Verwendung ketonhaltiger Fließmittel keine Auftrennung.
Nur Aceton und Kieselgel schienen sich für die präparative Methode zu eignen, da sich bei DC-Versuchen nach 2- oder 3-facher Entwicklung recht brauchbare Rf-Unterschiede ergeben hatten (Δ Rf = 0,12 - 0,2).
Bei der Durchführung gelang die Trennung jedoch nur mit minimalen Substanzmengen. Erstens war die Löslichkeit von Cevinlactam auch in Aceton noch zu gering (ca. 1‰), um eine genügend schmale Startzone zu erzielen[x)].

---

x) Zur Chromatographie von 30 mg Substanz, welche nur etwa 3 mg des unteren Flecks enthält, müßte man pro Platte 30 ml einer gesättigten Lösung auftragen.

42)H.MÖHRLE, Dissertation, Tübingen 1957

43)S.M. KUPCHAN, N.GRUENFELD, N.KATSUI, J.med.pharmac. Chem. 5, 690 (1962)

Zum anderen war die Trennkapazität des Kieselgels so klein, daß 30 mg Gemisch pro Platte nicht mehr völlig getrennt wurden. Die Konzentration war dann in der oberen Zone schon so relativ hoch, daß die untere, schwächere Bande stets durch "Schwanzbildung" von oben her verunreinigt war. Durch einen geringen Zusatz von DMSO, Pyridin oder Alkoholen wurde dieser Effekt zwar grundsätzlich verringert, aber man beeinträchtigte damit die Trennwirkung des Acetons entscheidend.
Eine weitere Schwierigkeit bestand im Fehlen geeigneter Detektionsmittel. So verursacht Cevinlactam auf Kieselgel$_{HF}$ keine Fluoreszenzlöschung. Aggressive Reagenzien, wie Schwefel- oder Phosphorsäure, waren völlig unbrauchbar, da man die Substanz zerstörte. Mit Dragendorff's Reagens oder Jodplateat konnten aus dem gleichen Grund nur schmale Zonen detektiert werden. Dies zwang zu einer weitgehenden Abdeckung der Plattenoberfläche und erforderte einen größeren Sicherheitsabstand. Das wiederum verringerte die Ausbeute. Lediglich in der Jodkammer konnte die gesamte Bandenbreite sichtbar gemacht werden, ohne daß sich die Substanz irreversibel veränderte. Obwohl sich danach nur die obere Bande deutlich vom ebenfalls gelbgefärbten Untergrund abhob und die untere Zone dabei kaum zu erkennen war, führte diese Methode noch zum günstigsten Ergebnis.
Auf 30 Platten wurden jeweils 20 mg des Lactamgemischs chromatographiert. Aus der oberen Zone konnten insgesamt 90 mg des reinen, kristallinen Lactams isoliert werden. Der Schmelzpunkt und das IR-Spektrum waren praktisch identisch mit dem Ausgangsstoff.
Die Substanz der unteren Zone konnte trotz mehrfacher Chromatographie nur angereichert werden (ca. 1:1). Eine Säulentrennung blieb ebenfalls erfolglos, obwohl bei einem zweiten Versuch durch Zusatz von DMSO eine schmale Startzone erzielt wurde. Damit waren die Möglichkeiten zur Ge-

winnung des zweiten Isomers erschöpft.

c) Dehydrierung von 3,4,16-Triacetylcevin

Die vollständige Auftrennung des Cevinlactams war hauptsächlich an der zu geringen Löslichkeit, sowie am ungleichen Verhältnis (9:1) der enthaltenen Komponenten gescheitert.

Daher galt als Voraussetzung für einen erfolgreichen Abschluß der Untersuchungen, daß ein entsprechendes Lactam mit günstigeren Eigenschaften gefunden wurde. Diese zeigten sich bei einem DC-Versuch mit 3,4,16-Triacetylcevinlactam, welches ebenfalls aus einem Gemisch bestand. Die Konzentration der beiden Komponenten war vorteilhafterweise etwa gleich groß. Außerdem war das Lactam in Aceton sehr gut löslich.

d) Trennung der isomeren Triacetylcevinlactame

Da die Detektion bei präparativer DC ungenügend war, wurde eine säulenchromatographische Trennung bevorzugt. Ein erster Versuch mit Aceton p.a. mißlang allerdings, da die Trennkapazität des Kieselgels ähnlich gering war, wie bei den vorangegangenen Versuchen mit Cevinlactam. Erst ein zweiter Ansatz mit geringeren Substanzmengen war befriedigend und legte die zur Trennung von 300 mg Lactam ausreichende Menge Kieselgel fest (850 g). Der Hauptversuch mit 250 mg Substanz führte dann zur Isolierung der reinen Komponenten. Man erhielt dabei 100 mg Lactam A des oberen DC-, sowie 80 mg des unteren DC-Flecks B. Nach mehrfacher Umkristallisation waren beide Stoffe schmelzpunktsrein. Sie ergaben unterschiedliche Rf-Werte, zeigten aber gleiche Schmelzpunkte und ähnliche Elementaranalysen. Den nahezu identischen IR-Spektren zufolge handelte es sich bei beiden Stoffen

A und B um Lactame (Lactamcarbonyl bei 1620 cm^{-1}).

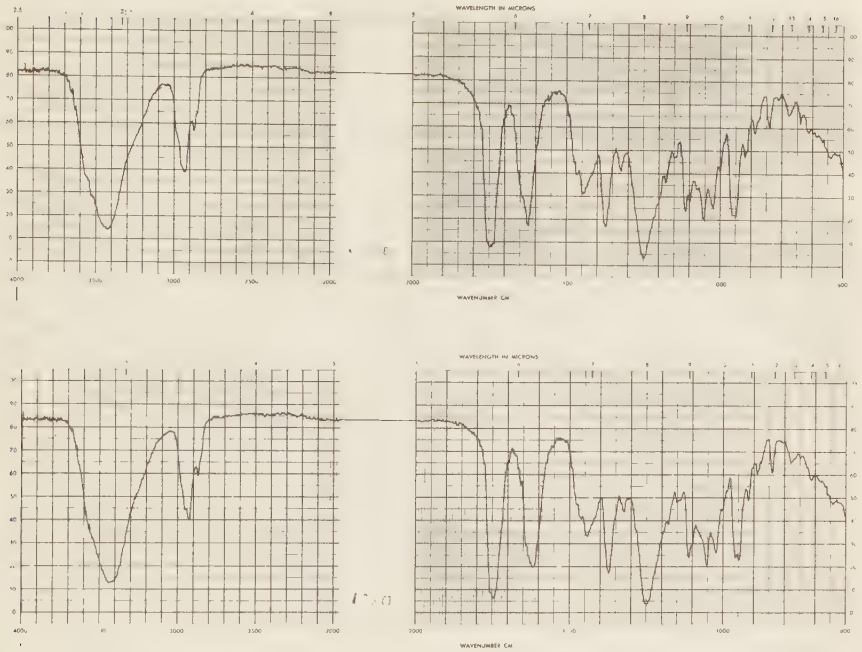
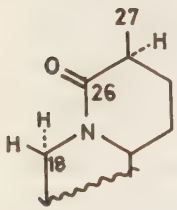


Abb. 4: IR-Spektren von Isomer A (oberes Spektrum) und Isomer B (unteres Spektrum), gemessen in KBr.

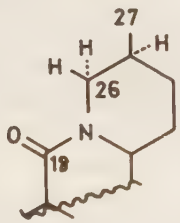
Die praktische Deckungsgleichheit der Massenspektren lieferte endgültig den Beweis für zwei isomere 3,4,16-Triacetylcevinlactame mit dem gemeinsamen Molekulargewicht 649.

2. Kernresonanzspektroskopische Strukturanalyse der isomeren Triacetylcevinlactame

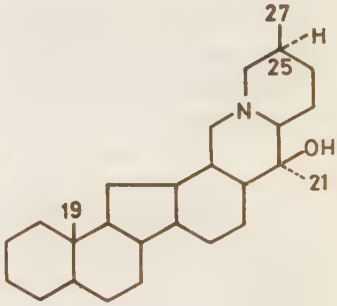
XLII



XLIII



XLIV



Aufgrund des stereoelektronischen Prinzips war bei der Dehydrierung zunächst nur ein einziges Lactam zu erwarten. Durch das Auftreten einer zweiten Komponente mußte daher mit einer atypischen Nebenreaktion gerechnet werden. Dabei schien grundsätzlich die Entstehung von Stellungs- wie auch von cis-trans Isomeren möglich.

Allerdings war die Existenz von Stellungsisomeren aus mehreren Gründen unwahrscheinlich. Die beiden isolierten Komponenten zeigten nämlich praktisch identische Massenspektren, wogegen bei einem gleichzeitigen Vorliegen der Strukturen XLII und XLIII zumindest kleine Unterschiede bei der Fragmentierung zu erwarten waren.

Die IR-Spektren (S. 59) und die NMR-Spektren zeigten ebenfalls große Übereinstimmung.

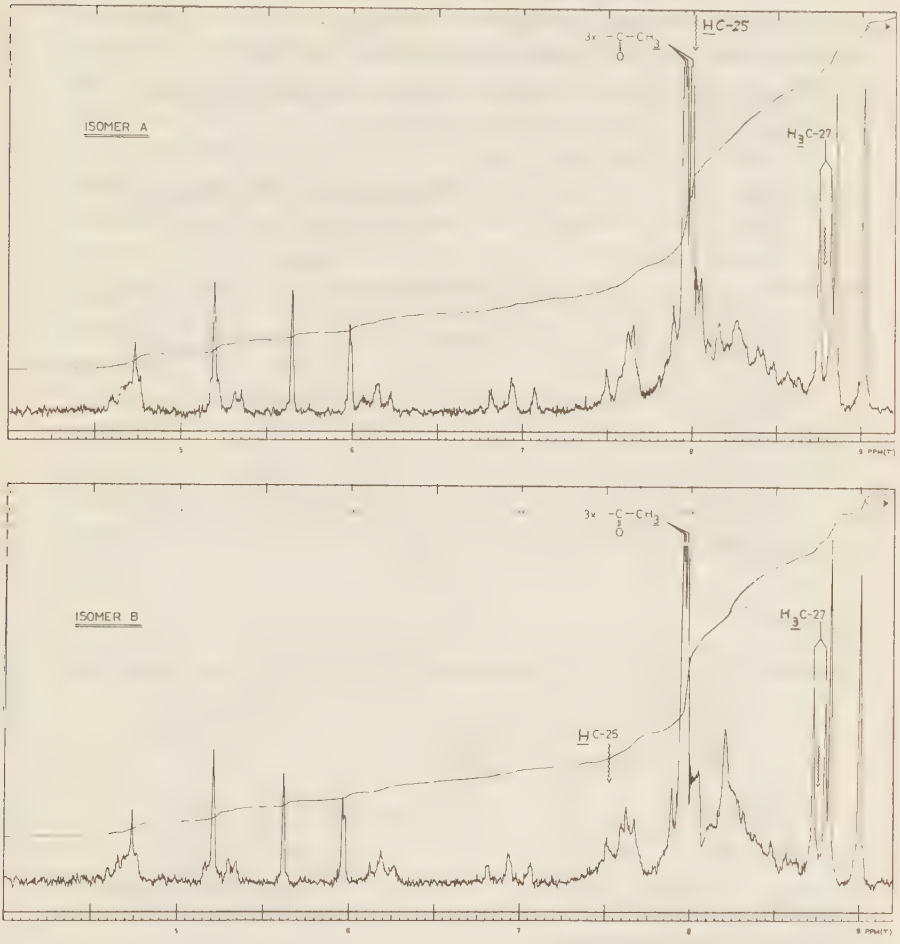
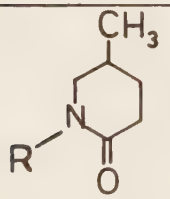
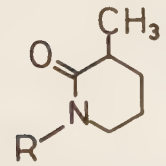
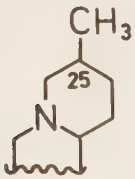


Abb. 5: NMR-Spektren von Isomer A (oberes Spektrum) und Isomer B (unteres Spektrum), gemessen in $CDCl_3$.

In den Kernresonanzspektren beider Isomere lag das Duplett der Methylgruppe an C-25 bei tieferem Feld als bei sämtlichen, bisher vermessenen [30] Cevinderivaten. Das erlaubte die Schlußfolgerung, daß das Lactamcarbonyl bei beiden Isomeren an derselben Stelle liegt. Damit schieden Stellungsisomere endgültig aus.

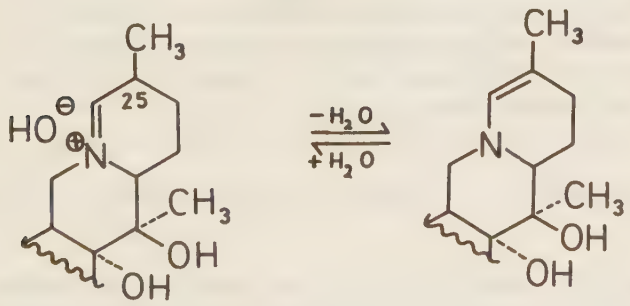
Ein Kriterium für die Position des Lactamcarbonyls an C-26 lieferten die Lactame XLV und XLVI.

Verbindung	Duplett der CH_3-Gruppe; Chem.Verschiebung τ (ppm)
 XLV	9,05
 XLVI	8,82
 V	
3,4,16-Triacetylcevin (V)	8,90 bzw. 8,91 [30]
3,4,16-Triacetylcevinlactam	
Isomer A	8,80
Isomer B	8,79

Tab. 12 : Chemische Verschiebung der Methylprotonen, gemessen in $CDCl_3$

Das Duplett der Methylprotonen von Lactam XLVI [44] wird durch den Einfluß der benachbarten Carbonylgruppe gegenüber dem entsprechenden Signal von XLV [44] zu tieferem Feld verschoben. Da zwischen Triacetylcevin (V) und den isomeren Lactamen A und B eine gleichgerichtete Änderung auftritt, muß das Lactamcarbonyl bei den letzteren analog an C-26 stehen. Damit scheidet die Struktur XLIII mit einem Carbonylsauerstoff an C-18 für die Konstitution der Triacetylcevinlactame aus. Demnach sind mit den Befunden der Kernresonanz nur cis-trans Isomere zu vereinbaren, wobei als Asymmetriezentrum lediglich das Kohlenstoffatom C-25 in Betracht kommt.

Eine Isomerisierung nach der Lactambildung scheint ausgeschlossen, da keine Behandlung mit starken Basen erfolgte. Vielmehr ist folgende mit dem bisherigen Dehydrierungsmechanismus zu vereinbarende Möglichkeit denkbar:
Nimmt man in erster Stufe die für den Reaktionsverlauf geforderte Bildung einer Imoniumverbindung an, so kann hierbei eine Imonium-Enamin-Tautomerie auftreten:

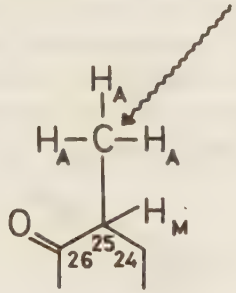


44) H.MÖHRLE, Arch.Pharmaz. 298, 440 (1965)

Normalerweise liegt das Enamin in alkalischem Milieu vor, jedoch ist beim Arbeiten in nur 1proz. Essigsäure in geringerem Maße auch hier mit einer solchen Tautomerie zu rechnen. Da im Enamin das Asymmetriezentrum vorübergehend eliminiert wird, können unter Rückbildung der Imoniumstruktur und anschließender Weiterdehydrierung (s. Mechanismus S.51) cis-trans Isomere entstehen.
Eine Differenzierung zwischen den dabei möglichen Strukturen erfolgte durch NMR-Spektroskopie, wobei insbesondere die Lage des jeweiligen Methinprotons an C-25 interessierte.
Das Multiplett dieses Protons sollte nämlich durch ein Lactamcarbonyl an C-26 (in XLII) gegenüber XLIII um einen relativ geringen, aber dennoch charakteristischen Betrag zu tieferem Feld verschoben werden.
Die Zuordnung des Protons an C-25 gelang jeweils erst nach Spin-Entkopplung, wozu die Kenntnis des Signals der Methylgruppe am gleichen Kohlenstoffatom erforderlich war. Dabei ist von Vorteil, daß die Signale der Methylgruppen des Cevingrundgerüsts XLIV jeweils charakteristische chemische Verschiebungen im τ $-CH_3$-Bereich von ca. 9 ppm aufweisen. Während die Methylprotonen an C-19 und C-21 zwei getrennte Methylgruppen-Singuletts verursachen, wird das Signal der CH_3-Gruppe an C-25 durch ein vicinales Proton zum Duplett aufgespalten.

Spinentkopplung

Die Einstrahlung einer zusätzlichen Frequenz in das Zentrum der Methylprotonen H_A bewirkte eine Veränderung des Multipletts von H_M.

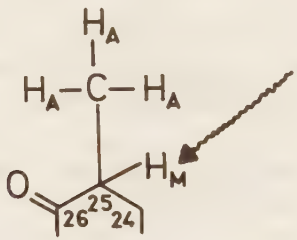


Isomer	CH_3-Protonen H_A		Einstrahlung in Zentrum H_A τ (ppm)	Eliminierte Kopplung AM bei τ (ppm)
	Chem.Verschiebung τ (ppm)	Kopplungskonstante (Hz)		
A	8,80	7	-	-
B	8,79	7	-	-
A			8,80	8,02
B			8,79	7,54

Tab. 13 : Spinentkopplung bei Proton H_M, gemessen in $CDCl_3$

Die Intensitätsänderung bei τ_{-H} = 8,02 bzw. 7,54 war allerdings nur gering, da man durch die Doppelresonanz lediglich das AM-System eliminierte, wogegen die Kopplung von H_M mit den Methylenprotonen an C-24 weiterhin bestand.

Umgekehrt ließ sich die Position der Signallöschung leicht überprüfen, indem man in den Frequenzbereich der eliminierten Kopplung AM einstrahlte und das Duplett der Methylprotonen H_A zu einem Singulett zusammenfallen ließ:



Isomer	Lage τ des Signals von H_M (ppm)	Einstrahlung in Zentrum H_M (ppm)	Signal der CH_3-Protonen H_A	
			Chem. Verschiebung τ (ppm)	Signalform
A	8,02	-	8,80	Duplett
B	7,54	-	8,79	"
A		8,02	8,80	Singulett
B		7,54	8,79	"

Tab.14 : Spinentkopplung bei den Methylprotonen H_A, gemessen in $CDCl_3$

Die Kenntnis der Signalpositionen von H_M in A (τ_{-H} = 8,02) und B (τ_{-H} = 7,54) erlaubte wiederum eine Aussage über den Substituenten an C-26.

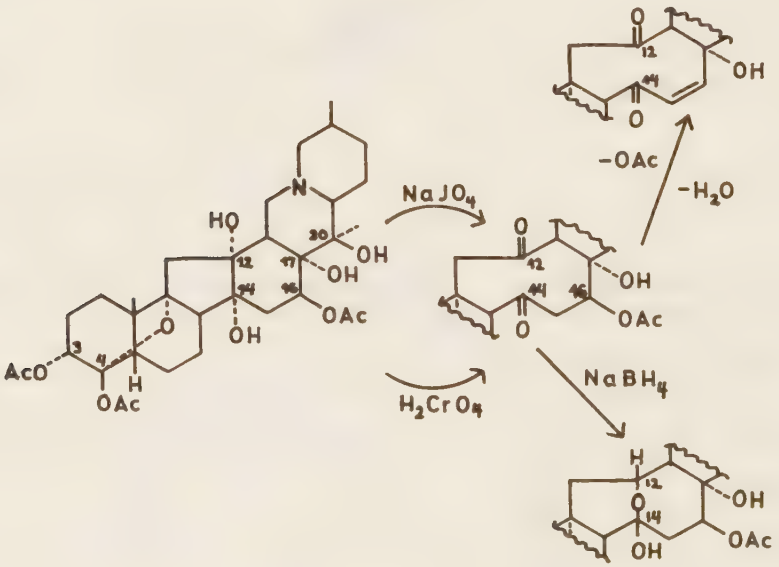
Demnach handelt es sich um ein Lactamcarbonyl, wobei zumindest das Methinproton von B im erwarteten τ -Bereich in Resonanz tritt. Der τ -Unterschied zu A (ca. 0,5 ppm) entspricht in etwa dem axialer und äquatorialer Protonen.

Damit dürfte die Isomerie beider Lactame an C-25 eindeutig nachgewiesen sein. Eine sichere Zuordnung, welches Isomer an diesem C-Atom ein axiales bzw. äquatoriales Proton trägt, ist zur Zeit noch nicht möglich, da bisher keine Angaben über den Einfluß der Anisotropie auf solche Protonen vorliegen, die einem Lactamcarbonyl benachbart sind [45].

45) H.PAULSEN u. K. TODT, Chem.Ber. 100, 3385 (1967)

ZUSAMMENFASSUNG

Zur Ermittlung des vicinalen Diolsystems von Cevin, an dem das zweite Mol Perjodat angreift, wurde das 3,4-Glycol blockiert, und 3,4,16-Triacetylcevin mit einem Mol Perjodat dehydriert.
Dabei entsteht primär das entsprechende 12,14-Diketon. Es findet also weder eine früher angenommene Eliminierung der Acetylgruppe an C-16, noch die Bildung eines 17,20-Diketons statt.



Das isolierte Produkt ist als freie Base äußerst labil und zersetzt sich rasch unter bevorzugter Verseifung der Acetylgruppe an C-16 und anschließender Eliminierung von

Wasser. Dabei resultiert ein En(15)-dion(12,14)-seco(12,14)-diacetat(3,4), welches in kristalliner Form gewonnen und dessen Struktur durch UV- und IR-Spektrophotometrie, sowie durch Bestimmung des Molekulargewichts gesichert wurde. Der Abbau des eigentlichen Spaltprodukts, d.h. des 12,14-Diketons, bleibt nicht beim Enon stehen, sondern geht unter Massenabnahme rasch weiter. Ein entsprechendes Zersetzungsprodukt wurde kristallin erhalten.
Die Stabilisierung des primären Spaltprodukts gelang durch Darstellung des kristallinen Perchlorats. Seine Struktur wurde wie folgt aufgeklärt:

1) Durch Auswertung der UV-, IR- und NMR-Spektren, sowie durch Messung des Circulardichroismus und massenspektrometrische Bestimmung des Molekulargewichts.
2) Eine milde Chromsäureoxydation von 3,4,16-Triacetylcevin lieferte dasselbe Diketon wie die Umsetzung mit Perjodat und bewies aufgrund früherer Versuche mit Cevadin den Angriff beider Reagenzien auf das 12,14-Glycolsystem.
3) Bei der Reduktion des Perchlorats mit Natriumborhydrid entstand ein Hemiketal, welches auch als freie Base beständig war. Seine Acetylierung führte zu einer Tetraacetylverbindung. Durch Auswertung der NMR- und Massenspektren war eine sichere Strukturzuordnung möglich.

Zur Aufklärung der Spaltung von Triacetylcevin mit Perjodat wurden zunächst Studien an einfacheren Derivaten von Veracevin und Cevin durchgeführt. Dabei ergab sich folgendes:

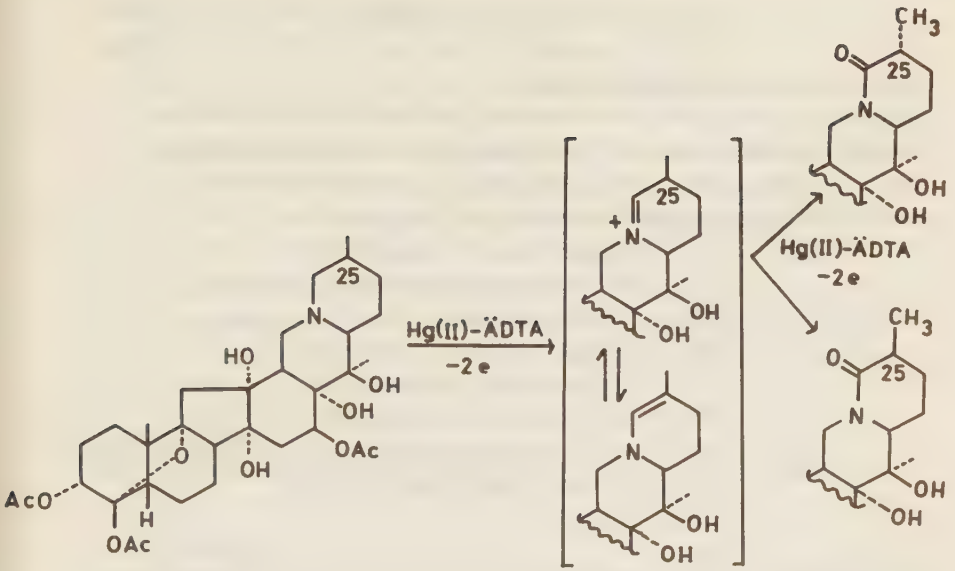
1) Die Spaltung der Alkamin-N-Oxide mit einem Mol Perjodat erfolgt am gleichen Zentrum wie bei den freien Aminoalkoholen. Das dabei entstehende N-Oxido-aldehydo-γ-lacton ist jedoch im Gegensatz zum Nitrat des Alkaminspaltprodukts amorph.

2) Aus der titrimetrischen Bestimmung des Perjodatverbrauchs der Alkamine Cevin und Veracevin, ihrer Salze und Aminoxide folgt, daß es nach Spaltung der 3/4- und 12/14-Glycole bei den N-Oxiden und den Alkaminsalzen zu einem Stillstand der Dehydrierung kommt. Der erhöhte Reagensverbrauch der freien Alkamine läßt daher auf einen Angriff am freien Stickstoff schließen.

3) Die Perjodatspaltung von 1,2-Diolen findet auch unter Ausschluß von Wasser statt. Dabei wurde zum erstenmal Tetraäthylammoniumperjodat als glycolspaltendes Reagens verwendet. Dieses setzte sich vollständig mit dem 3,4-Glycol von Cevinnitrat um, wobei das entsprechende Aldehydo-γ-lacton isoliert wurde. Die Reaktion mit einem zweiten Mol Perjodat erfolgte nur in wässrigem Milieu quantitativ und war in rein organischen Lösungsmitteln unvollständig. -

Die Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von Cevin und seinen Estern führt im Gegensatz zu früheren Annahmen nicht zu einheitlichen Produkten. In jedem Fall gelang ein dünnschichtchromatographischer Nachweis von zwei Komponenten.

Präparativ konnten die isomeren Lactame von 3,4,16-Triacetylcevin isoliert werden. Aufgrund der Massen-, IR- und NMR-Spektren handelt es sich dabei um cis-trans Isomere mit dem Asymmetriezentrum an C-25.



Die Entstehung ist nach dem postulierten Dehydrierungsmechanismus mit einer intermediären Imonium-Enamin-Tautomerie zu erklären, bei der das Asymmetriezentrum an C-25 vorübergehend aufgehoben ist.

Die Dehydrierung des Sabadilla-Alkamins Sabin führte ebenfalls zu einem Lactamgemisch, dessen Konstitution durch Massen- und IR-Spektrometrie bewiesen wurde. Da sich das Gemisch dünnschichtchromatographisch völlig gleichartig verhält wie die Dehydrierungsprodukte von Cevin, darf die Identität der Partialstrukturen der Ringe E und F in Cevin und Sabin [42)43)] als sicher gelten.

Somit ist der bisher noch ausstehende Beweis für die Stellung der OH- und Methylgruppe im Chinolizidinsystem erbracht, und die Struktur des Sabins vollständig aufgeklärt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Dünnschichtchromatographie (DC)

Glasplatten von 20 x 20 cm wurden mit einer DESAGA-Grundausrüstung beschichtet. Sorptionsmittel: Kieselgel HF_{254} "Merck", aktiviert 1 Std. bei 110°. Kammersättigung mit fließmittelgetränktem Filterpapier. Laufstrecke 10 cm.

Fließmittel:
- I : Chloroform/Methanol/ 25proz. NH_3 (9:1:0,1)
- II : Butanol/Eisessig/Wasser (10:1:1)
- III : Aceton/Methanol (1:4)
- IV : Chloroform/Äthanol (9:1)
- V : Chloroform/Methanol (9:1)
- VI : Cyclohexan/Diäthylamin (7:3)
- VII : Chloroform/Methanol/ 25proz. NH_3 (9:2:0,12)
- VIII: Chloroform/Methanol (7:3)
- IX : Aceton p.a.

Sprühreagenzien:
- a) Konz. Schwefelsäure/Äthanol (1:1); nach Besprühung wurden die Platten auf 100° erhitzt.
- b) Dragendorff's-Reagens, modifiziert nach THIES und REUTHER [46]. Nachsprühen mit a).
- c) Gesättigte 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung in 2n HCl.

Präparative Schichtchromatographie

Für 1 Platte von 20 x 40 cm und 1,1 mm Schichtdicke wurden 75 g Kieselgel HF_{254} "Merck" mit 180 ml Wasser angeschlämmt. Beschichtung, sowie das Auftragen der Startzone erfolgten mit einer DESAGA-Ausrüstung. Die Platten wurden 12 Std. bei Raumtemperatur luftgetrocknet und 3 Std. bei 110° aktiviert. Laufstrecke bei 2-facher Entwicklung je 15 cm. Zwischendurch 30 Min. Trocknen bei Raumtemperatur.

---

46) H.THIES u. F.W. REUTHER, Naturwissenschaften 41, 230 (1954)

Säulenchromatographie

Säule I : Länge 50 cm, Durchmesser 2 cm.
Säule II : Länge 120 cm, Durchmesser 5,3 cm.

Sorbentien: a) Aluminiumoxid sauer "Woelm", Aktivitätsstufe II (= Aktivitätsstufe I + 3% Wasser).
b) Kieselgel zur Säulenchromatographie "Merck"; Korngröße 0,2-0,5 mm.

Die zu trennenden Gemische wurden in einem geringen Teil des Elutionsmittels gelöst, mit wenig Sorbens trockengerieben und auf die mit Watte und Filterpapier abgedeckte Säulenoberfläche gebracht.

Petroläther

Der verwendete Petroläther bestand aus der Teilfraktion 50-70°.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Schmelzpunkts-Mikroskop, sowie im Linström-Block ermittelt und unkorrigiert angegeben.

Die Elementaranalysen wurden in den Mikroanalytischen Laboratorien I. Beetz, Kronach, und im Pharmazeutisch-chemischen Institut Tübingen ausgeführt.

Molekulargewichtsbestimmungen

Die Mol.-Gew.-wurden massenspektrometrisch auf einem MS 9-Furnia-AEI-Gerät (Manchester) ermittelt.

IR-Spektrophotometrie

Die Messungen erfolgten im Beckman IR 8-Spektrophotometer. Es wurden Kaliumbromidpresslinge benutzt.

UV-Spektrophotometrie

Die Messungen wurden in einem Zeiss Spektrophotometer PMQ II mit Quarzküvetten von 10 mm Schichtdicke durchgeführt.

Circulardichroitische Messungen

Die CD-Spektren wurden im Dichrographe Roussel-Jouan, Type PR 2210 aufgenommen. Empfindlichkeit s = $1,5 \cdot 10^{-4}$.

NMR-Spektroskopie

Die Kernresonanzspektren wurden zum größten Teil mit einem Varian-A-60A-Gerät, der Rest mit einem Varian-HA-100-Gerät aufgenommen. TMS als innerer Standard.

Darstellung der Alkamine

Cevinkalium aus Veratrin

60 g Kaliumhydroxid wurden in 240 g 96proz. Äthanol unter Erwärmen am Rückfluß gelöst, und die gelbgefärbte Lösung zu 50 g Veratrin (E. Merck, Darmstadt) filtriert[x)]. Nach 8 Std. Sieden unter Rückfluß wurde 10 Std. auf -15° gekühlt, wobei der Ansatz butterartig erstarrte. Die Mutterlauge wurde portionsweise abgesaugt und der Kristallbrei solange mit Äther gewaschen, bis der Rückstand weiß war. - Cevinkalium zersetzte sich beim Stehen an der Luft rasch zu freier Base und Kaliumcarbonat. Ausbeute: 27 g.

Kristallines Cevin (I) aus Cevinkalium

27 g Cevinkalium lösten sich in 80 ml Wasser (andernfalls war bereits Zersetzung unter Bildung von Cevin eingetreten). Nach kurzem Einleiten von CO_2 fiel die Base amorph aus und kristallisierte innerhalb von 24 Std. durch. Die Kristalle wurden gesammelt, in einer gerade ausreichenden Menge heißen Methanols gelöst und mit Wasser quantitativ gefällt. Im amorphen Niederschlag entstanden nach 24 Std. würfelförmige Kristalle. Dieser Vorgang war nach 72 Std. abgeschlossen. Aus Methanol/Wasser wurde erneut umkristallisiert. Ausbeute 21 g; Schmp. 178° (Linström). Bei 110° entwich unter Auf-

---

x) Den Farbwerken HOECHST AG danke ich für die großzügige Überlassung von Veratrin.

47) M.FREUND u. H.P. SCHWARZ, Ber.dtsch.chem.Ges. 32 , 800 (1899)

blähung Kristallwasser; ab 160° erneutes Sintern; (Lit. [47]) Schmp. 165 - 170°; Sintern bei 105 - 110° und zwischen 155 und 160°). Der Stoff war dünnschichtchromatographisch (dc) einheitlich; Rf 0,45 (Fließmittel I). Cevin enthielt Kristallwasser und mußte zur Analyse im Hochvak. getrocknet werden (10 Std., 140°).

$C_{27}H_{43}NO_8$	Ber.: C 63,63	H 8,51	N 2,75
(509,6)	Gef.: C 63,85	H 8,48	N 2,99

Mol.-Gew.-Bestimmung: Gef.: 509 (massenspektrometrisch).

Veracevin (II) aus Veratrin

Eine Lösung von 14 g Veratrin in 300 ml Methanol wurde bei 10° unter Kühlung mit 5n NaOH neutralisiert und anschließend mit 10 ml 5n NaOH versetzt. Die braungefärbte Lösung stand 24 Std. bei 0°, wurde dann mit 500 ml Eiswasser verdünnt und rasch mit 7 x 50 ml eiskaltem Chloroform extrahiert. Nach dem Waschen mit 10 ml Wasser wurde die wässrige Phase verworfen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Sie lieferte nach vorsichtiger Entfernung des Chloroforms i.Vak. bei Raumtemperatur ein braunes Harz, welches sich eben noch in 200 ml heißem Äther löste; anschließend fiel Veracevin sofort in weißen Nadeln aus und wurde aus Äther umkristallisiert. Ausbeute 8,1 g. Schmp.178° (Linström); (Lit.Schmp. [14] 180 - 182°).
Zur Analyse wurde im Hochvak. getrocknet (8 Std., 60°).

$C_{27}H_{43}NO_8$	Ber.: C 63,63	H 8,51	N 2,75
(509,6)	Gef.: C 63,80	H 8,57	N 2,51

Cevinnitrat aus Cevin

5 g kristallines Cevin wurden in 5 ml Chloroform gelöst, dieses i.Vak. weitgehend entfernt und der lackähnliche Rückstand in 30 ml Methanol aufgenommen. Die klare Lösung wurde vorsichtig mit 6,8proz. Salpetersäure auf pH 3 gebracht, mit 10 ml Wasser versetzt sowie unter Entfernung des Methanols bis zur beginnenden Trübung eingeengt. Die Kristalle wurden

neutral gewaschen. Nach 12 Std. Trocknen bei 25° i.Vak. betrug die Ausbeute 3,75 g (65% d.Th.). Nach Umkristallisation aus Methanol/Wasser: Schmp. 302° (Linström); ab 280° Bräunung; bei 310° Zers.. Der Stoff war dc einheitlich; Rf 0,5 (Fließmittel II); schwerlöslich in Wasser, leicht löslich in Methanol.

Cevinperchlorat aus Cevin

5 g Cevin wurden in 5 ml Chloroform gelöst, dieses i.Vak. weitgehend entfernt und der lackähnliche Rückstand in 30 ml Äthanol aufgenommen. Die klare Lösung wurde vorsichtig mit verdünnter Perchlorsäure (7proz. in Äthanol) auf pH 3 gebracht, wobei das Salz sofort ausfiel. Nach 12 Std. Trocknen bei 20° i.Vak. betrug die Ausbeute 4,5 g (75% d.Th.). Schmp. 263° Zers. (Linström); ab 258° Gelbfärbung. Der Stoff war dc einheitlich; Rf 0,5 (Fließmittel II).

$C_{27}H_{43}NO_8 \cdot HClO_4$	Ber.: C 53,15	H 7,27	N 2,29
(610,1)	Gef.: C 53,34	H 7,31	N 2,05

Darstellung der N-Oxide

Die nach Literaturangaben dargestellten N-Oxide enthielten nach 4-maliger Umkristallisation aus abs. Methanol immer noch Spuren von Peroxid. Dieser Nachweis gelang mit Titanylsulfat bzw. mit angesäuerter KJ-Lösung und Stärkelösung als Indikator.

Cevin-N-oxid, dargestellt nach STOLL und SEEBECK [13]:

Schmp. 274° Zers. (Linström); (Lit. Schmp. 272 - 274° Zers.). Der Stoff war dc einheitlich; Rf 0,8 (Fließmittel III). Die Prüfung auf Peroxid war positiv.

Veracevin-N-oxid, dargestellt nach PELLETIER und JACOBS [14]:

Schmp. 262° Zers. (Linström); (Lit. Schmp. 271 - 274°, nach vorhergehendem Sintern). Der Stoff war dc einheitlich; Rf 0,8 (Fließmittel III). Die Prüfung auf Peroxid war positiv.

Entfernung des Peroxids mit Natronlauge

14 g Cevin-N-oxid wurden mit 75 ml 2n NaOH magnetisch gerührt. Innerhalb kurzer Zeit löste sich der größte Teil auf. Nach 12 Std. wurde vom minimalen Rückstand abfiltriert, und das Filtrat mit 4 x 300 ml Chloroform extrahiert. Ausbeute 2,5 g N-Oxid. Der Hauptanteil blieb in der wäßrigen Phase und konnte erst nach dem Aussalzen mit 2 g Ammoniumchlorid durch 300 ml Chloroform ausgeschüttelt werden. Die org. Phasen wurden getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Es hinterblieb ein lackähnlicher Rückstand, der nach Zugabe von wenig Methanol kristallisierte. Ausbeute 12,5 g (86% d.Th.). Schmp. 274° Zers. (Linström). Die Prüfung auf Peroxid war negativ.

Anwendung von Katalase

Lösungsmittel		30proz. H_2O_2	Katalase-zusatz	Reaktion von $(TiO)SO_4$ nach 10 Min.
Methanol	10 ml	0,05 ml	50 mg	+++ x)
H_2O/Methanol 1:9	"	"	"	++
H_2O/Methanol 4:6	"	"	"	(+)
H_2O/Methanol 1:1	"	"	"	-
H_2O	"	"	"	-
H_2O/DMSO 9:1	"	"	"	-

Peroxidfreies Cevin-N-oxid durch Zusatz von Katalase

5 g kristallines Cevin wurden mit 30 ml 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt und gerührt. Nach 2 Std. war der Ansatz klar und begann wenig später zu kristallisieren. Nach 8 Std. wurden die Kristalle gesammelt, mehrmals mit wenig Wasser gewaschen und anschließend 2-mal aus Methanol umkristallisiert. DC: einheitlich; Rf 0,8 (Fließmittel III). Die Kristalle wurden in

x) +++ sehr stark positiv; (+) sehr schwach positiv.

70 ml Methanol gelöst, dieses mit 70 ml Wasser verdünnt und die Lösung auf 15° gekühlt. Man versetzte so lange mit wenig Katalase, bis die Gasentwicklung aufhörte und die Prüfung auf Peroxid negativ war. Nach Filtration und Einengen entstanden feine Kristalle. Ausbeute 2,99 g (59% d.Th.); nadelförmige Prismen. Schmp. 274° Zers.; vorherige Bräunung (Linström). Der Stoff war dc einheitlich; Rf 0,75 (Fließmittel III). Die Probe auf Peroxid war negativ. Zur Analyse wurde im Hochvak. getrocknet (8 Std., 140°).

$C_{27}H_{43}NO_9$	Ber.: C 61,69	H 8,25	N 2,67
(525,6)	Gef.: C 61,62	H 8,19	N 2,83

Mol.-Gew.-Bestimmung: Gef.: 525 (massenspektrometrisch).

Peroxidfreies Veracevin-N-oxid durch Zusatz von Katalase

5 g kristallines Veracevin wurden mit 30 ml 30proz. H_2O_2 gelinde auf dem Wasserbad erwärmt. Dabei erreichte man im Gegensatz zu PELLETIER [14] keine vollständige Lösung. Der Kristallbrei wurde 24 Std. gerührt, anschließend abgetrennt und mehrmals mit wenig Wasser gewaschen. Der weiße Rückstand wurde in 70 ml Methanol gelöst, dieses i.Vak. auf 30 ml eingeengt und mit Wasser auf 100 ml ergänzt. Nach erneutem Einengen der Lösung bis zur beginnenden Trübung begann Kristallisation. Ausbeute 3,1 g. Rf 0,8 (Fließmittel III); Spuren von Veracevin bei Rf 0,2. Umkristallisation durch Lösen in möglichst wenig Methanol und anschließendes Einengen auf ca. 10 ml unter Zusatz von Wasser bis zur beginnenden Trübung führte nach 24 Std. bei 0° zur Bildung von Kristallen. Ausbeute 2,4 g (46% d.Th.). Weiße, durchsichtige Rhomboeder. Schmp. 262° Zers.; ab 250° Bräunung (Linström). - Schmp. 271° Zers. (Kofler). Der Stoff war dc einheitlich; Rf 0,7 (Fließmittel III). Die Probe auf Peroxid war negativ. Die Substanz enthielt Kristallwasser, konnte jedoch im Hochvak. nur bei 60° getrocknet werden, da bei höheren Temperaturen fortschreitende Zersetzung eintritt [14].

$C_{27}H_{43}NO_9$	Ber.: C 61,69	H 8,25
$C_{27}H_{43}NO_9.H_2O$	Ber.: C 59,65	H 8,34
(543,6)	Gef.: C 60,13	H 8,16

3,4,16-Triacetylcevin (V) aus Cevin (I)

Um höhere Ausbeuten zu erzielen, wurde das Verfahren von BARTON [8] bzw. VEJDĚLEK [48] (Ausbeute: 24% d.Th.) modifiziert. Diese erhitzten Cevin mit Acetanhydrid/Pyridin auf siedendem Wasserbad. Dabei beobachteten wir innerhalb der angegebenen 2 Std. eine partielle Zersetzung. Der Ansatz wurde dunkelbraun und fluoreszierte grüngelb.(Ausbeute: 22% d.Th.).

Verbesserte Vorschrift

10 g Cevin wurden in 100 ml trockenem Pyridin und 200 ml Acetanhydrid 16 Std. auf 75° erwärmt. Danach war der Ansatz klar, braungelb und fluoreszierte nicht. Man dampfte die Lösung i.Vak. zur Trockne ein, löste den braunen, harzigen Rückstand in 150 ml Wasser und brachte mit verd. Ammoniak auf pH 8-9. Danach wurden die basischen Stoffe mit 5 x 80 ml Chloroform quantitativ extrahiert, die vereinigten Chloroformauszüge mit 2 x 10 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand i.Vak. blasig aufgezogen und zuerst mit 200 ml Benzol, dann mit 170 ml Chloroform an Säule I über 30 g Al_2O_3 chromatographiert; Fraktionen zu je 25 ml. DC: Fraktion 2-11 enthielt hauptsächlich Triacetat, sowie in zunehmender Menge 3,16-Diacetat. Fraktion 12-15 enthielt fast nur noch Diester. Alle übrigen Verunreinigungen einschließlich Cevin wurden erst mit Äthanol eluiert.

Die Fraktionen 2-11 wurden gesammelt und i.Vak. solange eingedampft, bis der Rückstand fest und blasig war. Auf Zugabe von 50 ml Äther fielen sofort weiße Nadeln aus. Die Mutterlauge

48) Z.J. VEJDĚLEK, K. MACEK u. B.BUDĚŠÍNSKÝ, Collect.czechoslov. chem.Commun.22,98 (1957)

enthielt neben Triester noch sehr viel 3,16-Diacetat; Rf 0,45 bzw. 0,25 (Fließmittel IV). Die Kristalle wurden mit 3 x 5 ml Äther gewaschen. Zur Umkristallisation wurde in wenigen ml Chloroform gelöst und dieses bis zum blasigen Aufziehen des Rückstandes entfernt. Nach erneutem Zusatz von Äther fiel der Triester dc rein aus. Ausbeute 7,2 (57% d.Th.); prismatische Nadeln. Nach Umkristallisation und Trocknung (1 Torr. 72 Std., 25°) verkohlte der Stoff bei 307° und war bei 350° nicht geschmolzen (Kofler); Gelbfärbung ab 265°; bis 290° Sintern und Braunfärbung; (Schmp. Lit. a) 307-308° [8] b) kein Schmelzpunkt bis 400° [48]). - Im Gegensatz zur bisherigen Vorschrift enthielten die vereinigten Mutterlaugen nur geringe Mengen harziger Zersetzungsprodukte und wurden unter gleichen Ausbeuten nachacetyliert.

$C_{33}H_{49}NO_{11}$	Ber.: C 62,35	H 7,77
(635,7)	Gef.: C 62,43	H 7,85

Mol.-Gew.-Bestimmung: Gef.: 635 (massenspektrometrisch).

3,4,16-Triacetylcevinperchlorat aus freier Base V

800 mg der kristallinen Base wurden in 15 ml abs. Äthanol aufgenommen, wobei nach vorsichtigem Ansäuern mit Perchlorsäure (7proz. in Äthanol) auf pH 4-5 vollständige Lösung eintrat. Alle Kristallisationsversuche aus Äther bzw. Petroläther führten lediglich zu amorphen Fällungen. Dagegen erschienen nach vorsichtigem Eindampfen der äthanolischen Lösung innerhalb von 72 Std. im farblos öligen Rückstand die ersten Kristalle. Nach 1 Woche wurde der Niederschlag gesammelt, mit 3 x 2 ml Äthanol und 3 x 5 ml Äther gewaschen und getrocknet (1 Torr, 5 Std., 120°). Ausbeute 620 mg; säulenförmige Prismen. Schmp. 230-232° (Kofler). Nach Umkristallisation aus abs. Äthanol betrug die Ausbeute 540 mg (59% d.Th.). Schmp. 220° (Kofler), bzw. nach kurzer Trocknung bei 120°: 230-232°. Der Stoff war dc einheitlich; Rf 0,50 (Fließmittel IV). Er konnte nicht vollständig getrocknet werden, da bei Temperaturen über 60° i.Vak. langsame Zersetzung eintrat.

$C_{33}H_{49}NO_{11} \cdot HClO_4$	Ber.: C 53,84	H 6,84	N 1,90
(736,2)	Gef.: C 52,12	H 7,01	N 1,90

3,16-Diacetylcevin aus Cevin und Acetanhydrid/Pyridin

a) Nach VEJDĚLEK[48] in Analogie zur Darstellung von 3,16-Diacetylcevagenin.

b) Nach PELLETIER (Privatmitteilung).

ad a) Aus 2 g kristallinem Cevin wurde nach vorsichtigem Eindampfen der Lösung i.Vak. bei 20° und Extraktion der basischen Bestandteile mit Äther ein amorphes Produkt isoliert. Dieses löste sich in 35 ml warmem Äther. Da innerhalb von 24 Std. keine Kristallisation einsetzte, wurde mit Petroläther quantitativ gefällt und aus Äther umkristallisiert. DC: Der Stoff enthielt neben Diester bereits erhebliche Mengen Triester; Rf 0,25 bzw. 0,4 (Fließmittel V). - Die Mutterlauge der Umkristallisation enthielt außerdem Cevin und Monoacetat; Rf 0,05-0,1 (Fließmittel V). Petroläther fällte federartige Nadeln; DC: Triester.

ad b) 2 g Cevin wurden in 6 ml trockenem Pyridin gelöst und mit 3 ml Acetanhydrid versetzt. Diese Mischung stand 1 Std. bei 25°, sowie anschließend 48 Std. bei 0°. Danach wurde in Eiswasser gegossen, mit Natriumhydrogencarbonat auf pH 7-8 gebracht und mit 5 x 30 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformauszüge wurden mit 2 x 5 ml Wasser gewaschen und i.Vak. vorsichtig bei 20° zur Trockne gebracht. Der rohe Rückstand enthielt noch wesentlich mehr 3,4,16-Triester als nach a).

Ergebnis: Bei a) und b) entstand jeweils ein Gemisch aus Cevin, 3-Mono-, 3,16-Di-, sowie 3,4,16-Triacetat. Auf die erforderliche säulenchromatographische Trennung wurde wegen der zu erwartenden geringen Ausbeute verzichtet.

3,4,(12,14),16-Tetraacetylcevinperchlorat aus Cevin
Die Darstellung erfolgte im Prinzip nach STOLL [13]. Aus 20 g kristallinem Cevin erhielt man 24,5 g Tetraacetatperchlorat. Schmp. nach Trocknung (1 Torr, 48 Std., 20°): 243° Zers.; bei 236° Gelbfärbung (Kofler); (Schmp.Lit. a) 244-245° Zers. [13], bzw. b) 240° [7]). Der Stoff war dc einheitlich; Rf 0,53 (Fließmittel VI).

3,4,16-Triacetyl-orthoacetylcevin aus Tetraacetatperchlorat
Das nach BARTON [8] aus 5,5 g Tetraacetylcevinperchlorat und 110 ml Essigsäure dargestellte rohe Perchlorat des Orthoacetats wurde aus Essigsäure p.a. umkristallisiert. Ausbeute 3,12 g. Die Kristalle wurden in Aceton gelöst, nach Zugabe einer gleichen Menge Wasser mit Ammoniak auf pH 8-9 gebracht, und die Base mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Einengen der ätherischen Lösung entstanden weiße, nadelförmige Prismen. Ausbeute: 2,97 g (55%d.Th.). Nach Umkristallisation aus CCl_4/Leichtbenzin 60-80°: Schmp. 289° Zers.; ab 280° Dunkelfärbung (Kofler); (Schmp.Lit. 282-284° [8]). Der Stoff war dc einheitlich; Rf 0,75 (Fließmittel VI).

Dehydrocevin-triacetyl-orthoacetat
Der Stoff wurde nach KUPCHAN [39] aus 6 g 3,4,16-Triacetyl-orthoacetylcevin dargestellt. Ausbeute 2,5 g (41% d.Th.); plattenförmige Kristalle. Schmp. 255° Zers. (Kofler); (Schmp.Lit. 256-257°). Der Stoff war dc einheitlich; Rf 0,65 (Fließmittel VI).

3,4-Diacetylcevin durch Methanolyse von 3,4,16-Triacetat V
Die Methanolyse wurde dc verfolgt (Fließmittel IV). Dies war wesentlich rationeller als kombinierte Beobachtung [48] der opt. Drehung und Papierchromatographie. 1 g Triester wurde in 125 ml frisch absolutiertem Methanol gelöst. Das Verhältnis Diester/Triester betrug nach 90 Min. ca. 1:1; nach 7 Std. ca. 9:1. Nach 15 Std. war nur noch ein geringer Rest

von Triester vorhanden. Nach 20 Std. wurde das Diacetat langsam zu 3-Monoacetat sowie Cevin abgebaut. Nach 9 Tagen war nahezu das gesamte Diacetat verschwunden.

Im Gegensatz zu VEJDĚLEK [48] (30 Std.!) mußte die Methanolyse bereits nach 18 Std. abgebrochen werden, wenn maximale Ausbeuten resultieren sollten. Danach wurde der Ansatz vorsichtig bei 20° i.Vak. zur Trockne gebracht, der Rückstand in wenig Aceton gelöst und anschließend bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt. Nach kurzer Zeit begann Kristallbildung. Ausbeute nach Umkristallisation aus Aceton/Wasser: 680 mg (73% d.Th.); nadelförmige Kristalle. Schmp. 276-277° (Kofler); (Schmp.Lit. [48] 244-247°). Der Stoff enthielt weder Spuren von Tri-, noch von Monoacetat bzw. Cevin. Rf 0,35 (Fließmittel IV). Zur Analyse wurde im Hochvak. getrocknet (8 Std., 105°).

$C_{31}H_{47}NO_{10}$	Ber.: C 62,71	H 7,98
(593,7)	Gef.: C 62,95	H 7,85

NMR-spektrometrische Acetylgruppenbestimmung nach Integration:

2 Acetylreste pro Mol (s. Tab. 7).

Dünnschichtchromatographie der Cevinacetate auf Kieselgel HF_{254}

Fließmittel:	I	IV	V	VI	VII
Cevin	Rf: 0,45	0	0,05		0,45
-3-Mono-acetat		0,05	0,10		
-3,4-Di- "		0,35			
-3,16-Di- "		0,25	0,25		
-3,4,16-Tri-"		0,45	0,40		0,83
-Tetra- "		0,51		0,53	
-Tri-ortho- "				0,75	
-Dehydro-tri-ortho- "				0,65	

Natriumperjodat-Spaltung von 3,4,16-Triacetylcevin (V)

Kristallines Cevintriacetat war unlöslich in Wasser, schwerlöslich in Äthanol, jedoch sehr leicht löslich in Chloroform.- 1,272 g Triacetat (2 mMol) wurden in 5 ml Chloroform gelöst, und anschließend das Lösungsmittel i.Vak. entfernt, bis der harzige Rückstand amorph erstarrte. Dieser wurde in 80 ml Äthanol gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von 0,428 g Natriummetaperjodat (2 mMol) in 80 ml Wasser versetzt. Die Umsetzung des Perjodats war nach 30 Min. vollständig, da eine Probe aus hydrogencarbonathaltiger KJ-Lösung kein Jod mehr freisetzte. Das Reaktionsgemisch war zunächst völlig klar und trübte sich nach 2 Min. opaleszierend . Nach beendeter Reaktion wurde filtriert und das Äthanol i.Vak. bei 20° entfernt, bis kristallines Natriumjodat ausfiel. Man löste die Kristalle durch Zugabe von etwas Wasser auf und extrahierte die Lösung mit 5 x 40 ml Chloroform. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden mit 3 x 10 ml Wasser gewaschen, um auch Spuren von Jodat zu entfernen. Dies prüfte man durch Tüpfeln von angesäuerter KJ-Lösung. Anschließend wurde getrocknet und bei 20° i.Vak. zu einem farblos öligen Rückstand eingeengt. Dieser wurde in 30 ml 95proz. Äthanol gelöst, tropfenweise vorsichtig mit Perchlorsäure (7proz. in Äthanol) auf pH 3-4 angesäuert und die Lösung bei 0° der Kristallisation überlassen. Die entstandene Fällung wurde nach 2 Std. gesammelt, mit 3 x 5 ml Wasser neutral gewaschen und getrocknet (1 Torr, 12 Std. 20°). Ausbeute 1,32 g (90% d.Th.); plattenförmige Kristalle. Schmp. 210° Zers. (Linström). Schwefelsäurereaktion sofort grün, später braun. DC: Neben geringen Mengen Ausgangsstoff (Rf 0,45) war fast nur Hauptprodukt vorhanden: Rf 0,75 (Fließmittel IV).

Die Kristalle lösten sich in einem Gemisch Äthanol/Wasser 60:30, nicht jedoch in den einzelnen Komponenten! Die klare Lösung wurde i.Vak. bis zur beginnenden Trübung eingeengt, wobei nach kurzem Stehen innerhalb von 30 Min. schön aus-

gebildete Kristalle entstanden. Ausbeute 1,05 g; durchsichtige Rhomboeder. Schmp. 209-211° Zers. (Linström). Der Stoff war dc rein: Rf 0,75 (Fließmittel IV).

$\lambda_{max}^{C_2H_5OH}$: 290 nm, logε = 1,61 (isolierte Ketogruppe).

IR-Spektrum: Banden bei 1745 u. 1760 cm^{-1} (Ester)
1685 u. 1710 cm^{-1} (CO).

Circulardichroismus: $CE_{\lambda max}^{C_2H_5OH}$ = 290 nm, $\Delta\varepsilon$ = + 2,05 (isol.Ketogruppe)

NMR-spektrometrische Acetylgruppenbestimmung nach Integration:
3 Acetylreste pro Mol, gemessen in $(CD_3)_2SO$.

Das Perchlorat enthielt Kristallwasser und mußte zur Analyse im Hochvak. getrocknet werden (10 Std., 110°).

$C_{33}H_{47}NO_{11} \cdot HClO_4$	Ber.: C 53,97	H 6,59	N 1,90
(734,4)	Gef.: C 53,77	H 6,49	N 1,73

Chromsäurespaltung von 3,4,16-Triacetylcevin

540 mg kristallines Cevintriacetat wurden in 5 ml Methylenchlorid und 10 ml Eisessig p.a. (gegen Chromsäure stabil) gelöst und tropfenweise während 1 Min. mit 2,5 ml Kiliani-Mischung (s.S. 36) versetzt. Nach 10 Min. Schütteln bei Raumtemperatur wurde auf 0° abgekühlt und überschüssige Chromsäure mit 15 ml Methanol zerstört. Die Lösung färbte sich grün und wurde nach Zugabe von 80 ml Wasser mit verd. Ammoniak vorsichtig auf pH 8-9 gebracht, wonach die basischen Stoffe mit 4 x 70 ml Chloroform quantitativ extrahiert wurden. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden mit 3 x 10 ml Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach DC befand sich im Chloroform noch ein Großteil der Ausgangssubstanz neben weniger Spaltprodukt; Rf 0,45 bzw. 0,75 (Fließmittel IV); Verhältnis ca. 3:1. - Nach Eindampfen des Lösungsmittels bei 20° i.Vak. wurde der ölige Rückstand in

20 ml 95proz. Äthanol gelöst, mit Perchlorsäure (7proz. in Äthanol) auf pH 3-4 gebracht und bei 0° kristallisiert. Nach 2-facher Umkristallisation aus Äthanol/Wasser betrug die Ausbeute 85 mg; durchsichtige, rhomboedrische Kristalle. Schmp. 209° Zers. (Linström); Mischschmp. mit dem Perchlorat von XIV:208-210° Zers.. Rf 0,75 (Fließmittel IV). Alle übrigen Daten siehe Perjodat-Spaltproduktperchlorat (s.S.85).

Kristallisation der freien Base XIV

Wegen der Labilität der freien Base wurden sämtliche Versuche bei Temperaturen unter 25° ausgeführt. - Die unmittelbar nach Perjodat- bzw. Chromsäurespaltung von Triacetylcevin entstandene Spaltbase XIV war amorph und enthielt noch unveränderten Ausgangsstoff V. Daher wurden 400 mg reines Perchlorat in 50 ml Wasser aufgenommen und die freie Base nach vorsichtiger Zugabe von Hydrogencarbonat bei pH 8-9 mit 3 x 30 ml Chloroform quantitativ extrahiert. Die gesammelten Auszüge wurden mit 3 x 10 ml Wasser neutral gewaschen und nach Trocknung über Natriumsulfat i.Vak. zu einem zähen, amorphen Rückstand eingedampft. Ausbeute 365 mg. Diese wurde in 5 ml Aceton gelöst, welches anschließend auf ca. 2 ml eingeengt und bis zur beginnenden Trübung mit Petroläther versetzt wurde. Nach wenigen Minuten begann die Abscheidung amorpher Flocken, deren Menge bei Abkühlen auf 0° zunahm. Kristallisation wurde nicht erreicht. Schmp. 156° Zers. (Kofler); ab 140° Erweichen. Bei weiteren Ansätzen wurde die acetonische Lösung solange mit Petroläther versetzt, daß noch keine Trübung entstand. In einem von sechs Fällen entstanden innerhalb von 48 Std. wenige Kristalle der reinen Spaltbase XIV. Die Mutterlauge enthielt allerdings schon mehrere Zersetzungsprodukte: Rf 0,85; 0,4; 0,25; 0,15 u. 0,1 (Fließmittel IV). Der Versuch konnte trotz Verwendung von Impfkristallen nicht reproduziert werden, da offensichtlich ein ganz besonders günstiges Lösungsmittelverhältnis erforderlich war. - Andere Kristallisationsversuche aus den verschiedensten Lösungsmitteln führten ent-

weder nur zu amorphen Produkten, oder zu rascher Zersetzung. Ausbeute der kristallinen Base:4 mg; nadelförmige Prismen. Schmp. 220° Zers. (Linström).
IR-Spektrum: Breite Bande bei 1745 cm^{-1} (Ester)
Scharfe " bei 1685 cm^{-1} (CO).

Mol.-Gew.-Bestimmung: Erwartet: 633
Gef.: 633 (massenspektrometrisch).

Hydrochlorid von XIV

Aus 200 mg Spaltprodukt-Perchlorat wurde die Base XIV freigesetzt, in 2 ml HCl-gesättigtem Äthanol aufgenommen und das Hydrochlorid sofort mit Äther gefällt. Der amorphe Niederschlag wurde gesammelt, in wenig Äthanol gelöst und mit soviel Äther versetzt, daß noch keine Trübung entstand. Innerhalb von 12 Std. fielen bei 0° Kristalle, die auf dieselbe Weise 2-mal umkristallisiert wurden. Ausbeute 135 mg; würfelförmige Prismen. Der Stoff war dc einheitlich; Rf 0,75 (Fließmittel IV).

Schmp.(Linström): Ab 180° Gelbfärbung, dann langsames Erweichen und Verkohlen; kein scharfer Schmp..
Schmp.(Kofler) : Je nach Heizgeschwindigkeit zwischen 250 u. 261°. Bei raschem Erhitzen nur Verkohlen ohne Schmelzen.

IR-Spektrum : Breite Bande bei 1750 cm^{-1} (Ester)
Schmale " bei 1685 cm^{-1} (CO).

Circulardichroismus: $CE^{C_2H_5OH}_{\lambda max}$ = 290 nm; $\Delta\varepsilon$ = + 2,2 (isol.Ketogruppe).

Mol.-Gew.-Bestimmung: Erwartet: 633 (freie Base)
Gef. : 633 (massenspektrometrisch).

Borhydrid-Reduktion

2,15 g Perchlorat des Spaltprodukts XIV wurden in einem Gemisch von 200 ml Äthanol und 20 ml Wasser aufgenommen, die nahezu klare Lösung nach Filtration auf 0° abgekühlt und mit

Perchlorsäure (7proz. in Äthanol) auf pH 3-4 gebracht. Langsam und portionsweise wurden unter Aufschäumen insgesamt 4 g Natriumborhydrid zugesetzt, und die Lösung ständig mit Perchlorsäure auf pH 5-6 gehalten. - Da sich das Hydrid in saurem Milieu rasch zersetzte, wurde nur ein geringer Bruchteil ausgenützt. Bei niedrigerem pH waren daher noch größere Mengen erforderlich. - Die vollständige Umsetzung wurde dc festgestellt (Fließmittel IV). Vor der Aufarbeitung wurde evtl. noch vorhandenes Hydrid durch Zugabe von Perchlorsäure zerstört, das Lösungsmittel bis auf 10 ml entfernt und die basischen Stoffe nach Versetzen mit Ammoniak bei pH 7-8 mit 4 x 60 ml Chloroform quantitativ extrahiert. Nach Waschen mit 3 x 10 ml Wasser und Trocknung über Natriumsulfat wurde das Chloroform vollständig entfernt und das Hauptprodukt säulenchromatographisch isoliert. Zuvor hatte der amorphe Rückstand nicht einmal mehr Spuren von Ausgangsstoff enthalten, sondern nach DC-Detektion 6 neue Substanzen mit Rf 0,9; 0,78; 0,55; 0,4; 0,15; 0,03 (Fließmittel IV). Hauptprodukt: Rf 0,55 (etwa 75%); Nebenprodukt: Rf 0,4 (ca. 20%); Rest ca. 5%.

Säulenchromatographie: Sorbens: 120 g Al_2O_3 in Säule I. Elutionsmittel: Chloroform; Fraktionen zu je 10 ml.

Die Fraktionen 11-15 enthielten fast nur Hauptprodukt; sie wurden vereinigt und nach Entfernung des Chloroforms in 5 ml Äthanol gelöst. Dieses wurde mit soviel Äther/Petroläther 1:1 versetzt, daß noch keine Trübung entstand. Langsame Kristallisation bei 0°. Ausbeute 759 mg XXXVII/ XXXIX; nadelförmige, weiße Prismen. Schmp. 258°(Kofler); ab 238° Gelbfärbung. Schwefelsäurereaktion sofort orangegelb. Der Stoff war dc einheitlich; Rf 0,55 (Fließmittel IV).

IR-Spektrum: Bande bei 1745 cm^{-1} (Ester)
Bei 1680-1720 cm^{-1} keine Bande einer (CO)-Absorption.

Circulardichroismus: In C_2H_5OH kein Cotton-Effekt (c = 0,16 Mol/l!)

Zur Analyse wurde im Hochvak. getrocknet (8 Std., 65°).

$C_{33}H_{49}NO_{11}$	Ber.: C 62,35	H 7,77	N 2,20
(635,7)	Gef.: C 62,10	H 7,87	N 2,37

Mol-Gew.-Bestimmung: Gef.: 635 (massenspektrometrisch).

NMR-spektrometrische Acetylgruppenbestimmung nach Integration:

3 Acetylreste pro Mol (s.Tab.10).

Nachacetylierung des Reduktionsprodukts XXXVII/ XXXIX

1,5 g Reduktionsprodukt wurden bei Raumtemperatur in 7,5 ml Acetanhydrid und 15 ml trockenem Pyridin gelöst, wobei die Acetylierung nur sehr langsam verlief. Nach 48 Std. waren weniger als 50% umgesetzt. Daher wurde 10 Std. auf 40° erwärmt und anschliessend weitere 24 Std. bei 25° belassen. Die Aufarbeitung geschah wie üblich. Der amorphe Verdampfungsrückstand der Chloroformextraktion enthielt neben dem Reaktionsprodukt (Rf 0,65) nur noch wenig Ausgangsstoff: Rf 0,55 (Fließmittel IV).

Isolierung durch säulenchromatographische Trennung über Al_2O_3 (Säule I). Elutionsmittel: Chloroform; Fraktionen zu je 10 ml. Die Fraktionen 10u.11 enthielten dc reines Acetylierungsprodukt. Ab Fraktion 12 war zunehmend Ausgangsstoff enthalten. 10 u. 11 wurden gesammelt, das Chloroform entfernt, der Rückstand mit etwas Äther versetzt und vorsichtig soviel Petroläther zugegeben, daß noch keine dauernde Trübung entstand. Bei 0° bildeten sich prismatische Kristalle. Diese konnten analog, jedoch ohne Zusatz von Petroläther, aus Äther umkristallisiert werden.

Ausbeute 225 mg; prismatische Nadeln. Schmp. 207° (Kofler); ab 200° Gelbfärbung und Sintern.

Schwefelsäurereaktion sofort lachsrot. Der Stoff war dc einheitlich; Rf 0,65 (Fließmittel IV).

IR-Spektrum: Bande bei 1745 cm^{-1} (Ester).

Zur Analyse wurde im Hochvak. getrocknet (8 Std., 140°).

$C_{35}H_{51}NO_{12}$	Ber.: C 62,02	H 7,58	N 2,06
(677,8)	Gef.: C 62,00	H 7,61	N 1,94

Mol.-Gew.-Bestimmung: Gef.: 677 (massenspektrometrisch).

NMR-spektrometrische Acetylgruppenbestimmung nach Integration:

4 Acetylreste pro Mol (s.Tab. 10).

Chromsäuretitrationen nach KUPCHAN [9]

Die Herstellung der von VEJDĚLEK [48] beschriebenen 0,1n CrO_3-Lösung war nicht reproduzierbar, da sich die vorgeschriebene Menge Chromsäure nicht vollständig in Eisessig p.a. (gegen Chromsäure stabil) löste.

Dagegen lösten sich nach [9] 333 mg CrO_3 (DAB 6) in 50 ml Wasser und wurden mit Eisessig auf 100,0 ml aufgefüllt. Ca. 15 mg der zu titrierenden Substanz (etwa $2,5 \cdot 10^{-5}$ Mol) wurden genau gewogen, bei Raumtemperatur in 5,00 ml 0,1n CrO_3 gelöst, die Lösung sofort auf 5° abgekühlt und 24 Std. stehengelassen. Dann wurde nach Zusatz von 20 ml 30proz. H_2SO_4 und 0,6 g Kaliumjodid mit 0,1n $Na_2S_2O_3$ titriert (Feinbürette); Stärkelösung als Indikator. Der Umschlag erfolgte von violett nach grün. Gleichzeitig wurden entsprechende Blindversuche durchgeführt.

Versuch einer Hydrierung des Perchlorats von Spaltprodukt XIV

Die Lösung von 200 mg Perchlorat in 10 ml Methanol p.a. wurde zur Vermeidung der Methanolyse mit 1 ml Wasser verdünnt und mit 50 mg Platinoxid (Adams) in 10 ml abs. Methanol behandelt. Nach 5 Std. war keine Wasserstoffaufnahme erfolgt, so daß der Versuch abgebrochen wurde. Bei der Aufarbeitung wurde die Ausgangssubstanz zurückgewonnen.

Veränderung des Spaltprodukts durch Alkali

Die Lösung von 120 mg Perchlorat in 10 ml abs. Äthanol zeigte bei 290 nm ein Absorptionsmaximum (ε = 41,0). Zusatz von 0,05 ml 2n NaOH bewirkte eine irreversible Verschiebung unter Intensitätszunahme: λ_{max} bei 300 nm (ε = 2097).

Versuche zur Darstellung von Ketoderivaten

1) p-Nitrophenylhydrazon: 345 mg des kristallinen Perchlorats von XIV wurden in 20 ml Äthanol nahezu gelöst und das Filtrat mit einer Lösung von 170 mg p-Nitrophenylhydrazin in 10 ml

heißem Äthanol versetzt. Aus dem erwärmten, klaren Ansatz kristallisierte über Nacht der reine Ausgangsstoff; Schmp. 209-211°. Dieser wurde zur Mutterlauge zurückgefügt und darin 1 Std. bei 90° erhitzt. Dabei wurde ebenfalls das unveränderte Perchlorat isoliert. Danach enthielt die Mutterlauge außerdem mehrere Zersetzungsprodukte.

2) 2,4-Dinitrophenylhydrazon: Aus 100 mg Perchlorat von XIV resultierte nach der üblichen Methode [49] lediglich kristallines 2,4-Dinitrophenylhydrazin (Schmp. 192°, Mischschmp. 192°), sowie unverändertes Perchlorat.

3) Oxim: 1 g Hydroxylamin-HCl und 2 g Natriumacetat p.a. wurden in 10 ml Wasser gelöst und zu 300 mg Spaltprodukt-Perchlorat gegeben. Nach Zusatz von 10 ml Äthanol wurde die Lösung unter Lichtabschluß gehalten, wobei sich innerhalb von 2 Std. das gesamte Spaltprodukt umsetzte. Dafür entstanden mindestens 4 neue Stoffe; Rf nach Extraktion: 0-0,25 (Fließmittel IV). Kristallisation wurde in keinem Fall erreicht.

4) Semicarbazon: 2 g Semicarbazid-HCl wurden mit 3 g Natriumacetat p.a. und 10 ml abs. Äthanol verrieben, und das Filtrat zu 300 mg Spaltprodukt-Perchlorat gegeben. Dieses löste sich rasch auf und setzte sich unter Lichtabschluß innerhalb von 2 Std. quantitativ um. Dabei entstanden trotz variierter Aufarbeitung stets amorphe Produkte. Ein analoger Versuch mit freier Spaltbase XIV führte innerhalb von 20 Min. zur Entstehung von mindestens 4 neuen Stoffen: Rf 0,95; 0,4,sowie 0,2 bis 0,08 (Fließmittel IV). Kristalle konnten nicht isoliert werden.

5) Äthylendithioketal: 500 mg Base XIV wurden in 0,5 ml Äthandithiol gelöst und mit 0,5 ml frisch dest. Bortrifluorid - Ätherat versetzt. Dabei trat eine rosa Färbung auf. Nach 3 Tagen wurde abdestilliert und der Rückstand mit Chloroform extrahiert. Es war kein Spaltprodukt mehr nachweisbar. Dagegen waren

---

49) HOUBEN-WEYL, G.Thieme Verlag Stuttgart 1953, Band 2,S.448

2 neue Stoffe entstanden: Rf 0,6 bis 0,8 (Fließmittel IV); blaue Schwefelsäurereaktion. Gute Löslichkeit des amorphen Produkts in Methanol, Aceton und Chloroform - gering löslich in Äthanol. Fällungen nach Zugabe von Äthanol waren stets amorph. Ebenso amorph war das Perchlorat. Dieses ließ sich aus Chloroform/Äther lediglich umfällen. Es wurde dabei nicht völlig mercaptanfrei.
Dem IR-Spektrum nach war das Produkt weitgehend zersetzt. So fehlte die Esterbande bei 1745 cm^{-1} völlig. Carbonylbanden waren nicht mehr nachweisbar.
Zur Analyse wurde i.Vak. getrocknet (1 Torr, 12 Std., 70°).

$C_{35}H_{51}S_2O_{10}N \cdot HClO_4$: Monothioketal	Ber.: S 7,91
$C_{37}H_{55}S_4O_9N \cdot HClO_4$: Dithioketal	Ber.: S 14,47
	Gef.: S 23,66

Zersetzung des Spaltprodukts XIV zum Enon XVIII

500 mg der amorphen Base des Spaltprodukts wurden in 40 ml Äthanol p.a. gelöst und mit einer Mischung aus Äther/Petroläther 1:1 bis zur beginnenden Trübung versetzt. Innerhalb von 8 Tagen entstanden wenige Kristalle. Ausbeute 80 mg; Rf 0,25 (Fließmittel IV). Die Substanz war geringfügig mit Ausgangsstoff XIV verunreinigt. Nach Lösen in Chloroform wurde dieses i.Vak. entfernt und der Rückstand mit 70 ml Äther versetzt. Langsam kristallisierten feine Nadeln. Insgesamt wurde 3 x umkristallisiert und i.Vak. bei 50° getrocknet.
Ausbeute 42 mg; prismatische Nadeln. Schmp. ca. 220° Zers. (Kofler); bei 190° Gelbfärbung; ab 200° langsames Sintern. Der Versuch konnte nicht reproduziert werden.

$\lambda_{max}^{C_2H_5OH}$: 230 nm, $\log \varepsilon = 3{,}79$ (konjugiert unges. Keton)

IR-Spektrum: Bande bei 1750 cm^{-1} (Ester)
1695 cm^{-1} (CO).

Circulardichroismus: CE $\lambda_{max}^{C_2H_5OH}$ = 330 nm; $\Delta\varepsilon$ = - 1,70 (Enon).

Mol.-Gew.-Bestimmung: Für $C_{31}H_{43}NO_9$ Erwartet: 573
Gef.: 573 (massenspektrometrisch).

Isolierung des Zersetzungsproduktes

Aus 2,1 g Spaltprodukt-Perchlorat wurde die freie Base freigesetzt und in 40 ml Äthanol p.a. aufgenommen. Der Ansatz stand unter Lichtabschluß und fluoreszierte nach 19 Tagen blau. Er enthielt gemäß DC keine Spur des Ausgangsstoffs. Nach Entfernung des Äthanols wurde der harzige Rückstand in 80 ml Äthanol wieder gelöst und bei 0° langsam kristallisiert. Nach 3-maliger Umkristallisation aus Äthanol/Äther betrug die Ausbeute 350 mg; prismatische Nadeln. Rf 0,15 (Fließmittel IV). Schmp. 178° (Kofler); ab 172° Gelbfärbung und Sintern. Schwefelsäurereaktion sofort rotbraun.

$\lambda_{max}^{C_2H_5OH}$: 284 nm (ε = 1514).

IR-Spektrum: Banden bei 1745 cm^{-1} (Ester)
" bei 1730 cm^{-1} (evtl. (CO) oder Ester).

Diskussion des NMR-Spektrums: S.S. 26

Mol.-Gew.-Bestimmung: Gef.: 541 (massenspektrometrisch).

Umsetzungen mit Hg(II)-ÄDTA

Dehydrierung von Triacetyl-orthoacetylcevin mit Hg(II)-ÄDTA

Die Dehydrierung erfolgte nach der Vorschrift von [6].
1 g des Orthoacetats lieferte 400 mg Lactam (39% d.Th.).
Schmp. 255°, (Schmp.Lit. 253-255°).
Der Stoff bestand aus 2 Komponenten; Rf 0,6 und 0,66 (Fließmittel IX).

Dehydrierung von Tetraacetylcevin mit Hg(II)-ÄDTA

Nach der Vorschrift von [6] resultierte ein Lactam, welches in allen Eigenschaften mit dem aus Triacetyl-orthoacetylcevin gewonnenen Stoff identisch war (S. 93).

Dehydrierung von Dehydro-triacetyl-orthoacetylcevin

Der Carbinolaminäther [39] war in 1proz. Essigsäure sehr wenig löslich. Bei früheren Versuchen [6] konnte daher immer nur in sehr verdünnter Lösung gearbeitet werden, wobei kein Lactam entstand.

1 g des Stoffs war dagegen leicht löslich in 20 ml dest. Dimethylformamid. Diese Lösung wurde mit einer, nach einstündigem Rühren völlig klaren Mischung aus 658 mg HgO und 1132 mg ÄDTA (= $Na_2C_{10}H_{14}N_2O_8 . 2H_2O$) in 20 ml Wasser versetzt (= 4 Oxydationsäquivalente). Bei 100° trat unter Stickstoff innerhalb von 90 Min. vollständige Zersetzung ein. Der Ansatz wurde dunkelbraun und fluoreszierte grün. Bei DC konnten mindestens 6 Stoffe nachgewiesen werden. Tetraacetylcevinlactam wurde nicht isoliert. Das Quecksilber wurde abgetrennt und nach DAB6 rhodanometrisch titriert.

Abgeschiedenes Quecksilber:

0,1n NH_4SCN Ber.: 30,4 ml für 2 Oxyd.Äquiv.
Gef.: 16,9 ml [= 36,9 ml minus 20,0 (Blindwert)]

Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von Sabin [x]

Eine Lösung von 2,57 g Hg(II)-acetat (= 8 Oxyd.Äquiv.) und 3,00 g ÄDTA in 40 ml 1proz. Essigsäure wurde mit 1 g Sabin versetzt und der Ansatz 90 Min. unter Stickstoff auf siedendem Wasserbad erhitzt. Nach 25 Min. begann die Abscheidung von Quecksilber. Innerhalb von 40 Min. färbte sich die Lösung gelb und war nach 70 Min. braungelb. Es trat keine Kristallbildung auf. Das Quecksilber wurde nach DAB6 rhodanometrisch bestimmt.

Abgeschiedenes Quecksilber:

0,1n NH_4SCN Ber.: 40,3 ml für 2 Oxyd.Äquiv.
Gef.: 40,1 ml

---

x) Sabin [43] = Neosabadin [42]

Der Chloroformextrakt aus dem filtrierten, mit verd. Ammoniak versetzten Ansatz wurde mit verd. HCl ausgeschüttelt. Nach Aufarbeitung erhielt man amorphe Rückstände aus der Neutralphase (32 mg) und der Basenphase (166 mg). Diese enthielten weitgehend Sabin.
Eine Perforation der wässrigen Mutterlauge mit Chloroform bzw. Methylenchlorid führte zu einem Gemisch (345 mg) aus Lactam und Sabin. Erst nach dem Aussalzen mit Kaliumcarbonat und anschliessender Perforation mit Chloroform gelang die Isolierung von 93 mg des reinen Sabinlactams. Nach Umkristallisation aus Aceton/Äther erhielt man sandförmige, durchsichtige Kristalle. Schmp. 192-195° (Kofler). Schwefelsäurereaktion sofort orange. Der Stoff bestand dc aus zwei Komponenten; Rf 0,72 und 0,6 (Fließmittel IX).

IR-Spektrum: Bande bei 1615 cm^{-1} (Lactamcarbonyl)

Mol.-Gew.-Bestimmung: für $C_{27}H_{43}NO_8$ (509,6)
Gef.: 509 (massenspektrometrisch).

Dehydrierung von Cevin mit Hg(II)-ÄDTA

Der Ansatz erfolgte nach [6], wobei die Abscheidung von Kristallen nie mehr als 5% d.Th. betrug. Zusätzliche Mengen von Lactam kristallisierten erst bei Zugabe von Salzsäure und Schütteln des Ansatzes mit Chloroform nach 48 Std. in der organischen Phase aus. Gleichzeitig fiel Äthylendiamintetraessigsäure mit. Das Gemisch wurde abgetrennt und das Lactam durch Lösen in warmem Tetrahydrofuran aufgenommen. 10 g Cevin lieferten insgesamt 1,9 g schmelzpunktsreines, kristallines Lactam.
Schmp. 302° Zers. (Linström); ab 290° Gelbfärbung und Sintern; (Schmp.Lit. 301-302°). Der Stoff war mit dem Literaturprodukt identisch und bestand aus zwei Komponenten. Auftrennung in Fließmittel IX: Rf 0,83 u. 0,72; Fließmittel Cyclohexanon: Rf 0,43 u. 0,3; Fließmittel Acetessigester: Rf 0,30 u. 0,18.
Löslichkeit geringer als 1‰ in siedendem Chloroform, CCl_4, CS_2

und Benzol; wenig besser in Aceton und Tetrahydrofuran; besser in Äthanol und sehr gut in Eisessig bzw. Pyridin.

Präparative Schichtchromatographie des Cevinlactams

30 Kieselgel-Platten wurden mit insgesamt 600 mg Lactam beschickt. Die Startzone wurde mit einer gesättigten Lösung in Aceton hergestellt. Fließmittel Aceton; Entwicklung: 2-fach; Detektion in der Jodkammer. Die beiden Zonen wurden getrennt aufgearbeitet und am Soxhlet quantitativ mit Aceton p.a. extrahiert.

Ausbeute Isomer 1 (obere Zone): 90 mg, Schmp. 297-300° Zers. (Linström); ab 296° Braunfärbung. Mischschmp. mit Ausgangslactam-Gemisch: 297°.

IR-Spektrum: Bande bei 1600 cm^{-1} (Lactam).

Ausbeute Isomer 2 (untere Zone) nach wiederholter Chromatographie: nur 60 mg einer Anreicherung der Isomere 1 u. 2 (etwa 1:1).

Milde Dehydrierung von Cevin mit Hg(II)-ÄDTA

Es wurden nur 2 Oxydationsäquivalente eingesetzt. Innerhalb von 90 Min. schieden sich unter den üblichen Bedingungen lediglich Spuren von Quecksilber ab, wobei sich der Ansatz nur blaßgelb färbte. Entstandenes Lactam konnte zwar dc in geringen Mengen festgestellt werden, jedoch wurde bei der Aufarbeitung lediglich freie ÄDTA isoliert; Schmp. 253°(Kofler).

Dehydrierung von Triacetylcevin mit Hg(II)-ÄDTA

Nach dem angegebenen Verfahren [6] wurden aus 6 Ansätzen von je 1 g Triacetat insgesamt 1,7 g schmelzpunktsreines Lactam isoliert (26% d.Th.). Schmp. 230-235°(Kofler); ab 225° Erweichen. Der Stoff stimmte in allen Kriterien mit den Literaturangaben überein. Er bestand dc aus 2 Komponenten; Stoff A: Rf 0,7 u. Stoff B: 0,64 (Fließmittel IX); Rf 0,63 u. 0,40 (Fließmittel Cyclohexanon); Rf 0,30 u. 0,13 (Fließmittel Acetessigester). Zur Analyse wurde im Hochvak. getrocknet (120°).

$C_{33}H_{47}NO_{12}$	Ber.: C 61,00	H 7,29	N 2,16
(649,7)	Gef.: C 60,52	H 7,19	N 2,29

Mol.-Gew.-Bestimmung: Gef.: 649 (massenspektrometrisch).

Säulenchromatographische Trennung der beiden Isomere

250 mg Triacetylcevinlactam-Gemisch wurden auf Säule II gebracht und mit Aceton p.a.[x)] eluiert. Sorbens: Kieselgel. Tropfgeschwindigkeit: 0,8 ml/Min. Fraktionsvolumen: 25 ml. Insgesamt wurden 103 Fraktionen gesammelt. Laufzeit 54 Std..

Fraktion	1-46	reines Aceton
	47-67	Lactam A; Rf 0,7 in Aceton
	75-103	Lactam B; Rf 0,64 in Aceton.

Elution mit weiteren 500 ml Aceton p.a. lieferte nur noch Spuren von B, sowie geringe Mengen eines Zersetzungsproduktes (Rf 0,75; Fließmittel Aceton).

Ausbeute Lactam A : 100 mg; Schmp. 230-235° (Kofler)
Lactam B : 80 mg; Schmp. 230-235°; Mischschmp. mit A: keine Depression.

Die IR-Spektren waren nahezu identisch (s. Abb. 4)

A : Banden bei 1748, 1735, 1720 cm^{-1} (Ester)
Bande bei 1625 cm^{-1} (Lactam)

B : Esterbanden wie bei A,
Bande bei 1620 cm^{-1} (Lactam).

Die NMR-Spektren waren sehr ähnlich (s. Abb. 5)
NMR-spektrometrische Acetylgruppenbestimmung nach Integration:

A : 3 Acetylreste pro Mol

B : 3 " " " .

---

x) den Farbwerken HOECHST AG danke ich für die Überlassung von Aceton p.a.

Die Trocknung gelang nur unvollständig, da bei Temperaturen von über 120° im Hochvak. Zersetzung eintrat.

$C_{33}H_{47}NO_{12}$	Ber.:	C 61,00	H 7,29	N 2,16
(649,7)	Gef.: Isomer A	C 60,28	H 7,39	N 2,10
	Gef.: Isomer B	C 60,40	H 7,27	N 2,10

Die Massenspektren waren praktisch identisch.
Mol.-Gew.-Bestimmung:

Gef.: Isomer A 649 (massenspektrometrisch)
Gef.: Isomer B 649 (massenspektrometrisch).

Stabilität von Lactamgemisch A/B gegenüber Kieselgel HF_{254} und Aceton

100 mg Triacetylcevinlactam wurden in 15 ml Aceton p.a. gelöst und nach Zusatz von hochaktiviertem Kieselgel (1 Std., 160°) 16 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das Lactam wurde unverändert zurückgewonnen. Die Mutterlauge zeigte die ursprünglichen Rf-Werte.

Löslichkeit von Triacetylcevinlactam

Aceton > Pyridin > Chloroform >> DMSO, Methanol, Äthanol.
10 mg lösten sich zunächst in 100 mg Äthanol, fielen jedoch anschließend sofort wieder aus.

Perjodatspaltung von Triacetylcevinlactam

325 mg Lactam wurden in 30 ml Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 107 mg Natriumperjodat in 30 ml Wasser versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde ein amorphes Produkt isoliert; Rf 0,73 (Fließmittel IX). Das Lactam war nicht mehr nachweisbar. Schwefelsäurereaktion rasch gelb, später braun bis rotbraun.

Natriummetaperjodatspaltung von Cevinnitrat

1 g kristallines Cevinnitrat wurde nach [4] in 25 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 0,375 g Natriummetaperjodat "Merck" in 25 ml Wasser versetzt und nach 30 Min. aufgearbeitet.

Ausbeute 0,8 g (80% d.Th.) Aldehydo-γ-lactonnitrat. Ausbeute nach Umkristallisation aus Methanol/Wasser:0, 75 g. Schmp. 286-288° Zers. (Linström). Der Stoff war mit dem Literaturprodukt identisch; Rf 0,58 (Fließmittel VIII).

Tetraäthylammoniumperjodatspaltung von Cevinnitrat

Darstellung von Tetraäthylammoniumperjodat [17]

7,72 g Paraperjodsäure (H_5JO_6, Mol.-Gew. 228,0) wurden in 20 ml Wasser gelöst und portionsweise zu 25 ml eisgekühltem 20proz. Tetraäthylammoniumhydroxid "Schuchardt" gefügt. Im Vak. wurde der größte Teil des Lösungsmittels entfernt, und der weiche Rückstand portionsweise mit ca. 200 ml heißem tert.-Butanol extrahiert. Tetraäthylammoniumperjodat kristallisierte im Filtrat und wurde mit wenig Diisopropyläther vollends gefällt. Nach Umkristallisation aus tert.-Butanol resultierten durchsichtige Kristalle. Ausbeute 7,2 g (65% d.Th.). Schmp. 178° (Kofler); (Schmp.Lit. [17] 176-177°). Die Substanz war unter Feuchtigkeitsabschluß stabil. An der Luft ballte sie sich zusammen. Nach wenigen Stunden begann sie sich unter Geruchsentwicklung zu zersetzen. Daher empfielt es sich, das Reagens immer frisch zu bereiten.

Glycolspaltung in wässrigem Milieu

1 g kristallines Cevinnitrat wurde in 25 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 561 mg Tetraäthylammoniumperjodat in 25 ml Wasser versetzt. Nach 10 Min. konnte kein Perjodat mehr nachgewiesen werden. Ausbeute nach Umkristallisation aus Methanol/Wasser:0,73 g. Schmp. 286-288° Zers.; Mischschmp. mit Aldehydo-γ-lactonnitrat, gewonnen aus einer Spaltung mit Natriumperjodat: 286°.

Glycolspaltung in wasserfreiem Methanol

1 g getrocknetes Cevinnitrat wurde in 50 ml abs. Methanol gelöst und mit einer Lösung von 561 mg Tetraäthylammoniumperjodat in 50 ml abs. Methanol versetzt. Erst nach 135 Min. war die

Umsetzung quantitativ. Nach Einengen der Lösung auf ca. 10 ml fielen innerhalb von 3 Tagen insgesamt 0,74 g eines weißen Niederschlags. Dieser wurde mit wenig Wasser jodatfrei gewaschen. Ausbeute nach Umkristallisation aus Methanol/Wasser: 0,56 g Aldehydo-γ-lactonnitrat.

Titrimetrische Bestimmung der Perjodatumsetzung in verschiedenen Lösungsmitteln

84,8 mg Cevin wurden genau gewogen, in ein 100 ml-Meßkölbchen überführt, mit ca. 20 ml des jeweiligen Lösungsmittels gelöst, und 160,5 mg Tetraäthylammoniumperjodat in demselben Medium unter sorfältigem Nachspülen zugesetzt. Anschließend wurde auf 100 ml aufgefüllt. In bestimmten Zeitabständen wurden 20 ml abpipettiert und unter Umschwenken mit 7 ml 0,1 n Arsenitlösung (enthielt in 1000 ml 50 g Natriumhydrogencarbonat), 0,3 g Kaliumjodid und 100 ml Wasser versetzt. Nach 15 Min. Stehen wurde mit 0,1 n Jodlösung titriert (Feinbürette);2 ml 1proz. Stärkelösung als Indikator.

1 ml 0,1n org.JO_4^- ~ 32,1 mg org.JO_4^- ~ 2 ml 0,1n AsO_3^{3-}.

Perjodatspaltung von Cevin-N-oxid

a) Kristallisation der Reaktionsprodukte

1,051 g Cevin-N-oxid wurden unter Erwärmen in 70 ml Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 0,428 g Natriummetaperjodat in 70 ml Wasser versetzt. Die Umsetzung erfolgte augenblicklich; nach 5 Min. konnte kein Perjodat mehr nachgewiesen werden. Zugabe von 210 ml abs. Äthanol führte bei -40° rasch zu einer nahezu quantitativen Fällung von kristallinem, schwerlöslichem Natriumjodat (400 mg). Das Filtrat wurde vorsichtig zur Trockne gebracht und der lackähnliche Rückstand 2-mal in abs. Äthanol aufgenommen, wobei die Lösung jedesmal filtriert und eingedampft wurde. Danach löste sich der amorphe Rückstand in Methanol bzw. Äthanol völlig klar auf. DC: Hauptprodukt war eine Carbonylverbindung; Rf 0,45. Außerdem waren

geringere Mengen Ausgangsstoff vorhanden; Rf 0,4 (Fließmittel V). Innerhalb von 3 Wochen bei -15° keine Kristallisation. Auch Zugabe von Wasser bis zur beginnenden Trübung und anschließendes Stehen bei 0° war ohne Erfolg. Dagegen fiel nach Zusatz von wenig Äther ein amorpher Stoff. DC: Carbonylverbindung und Cevinoxid, außerdem geringe Mengen verschiedener Zersetzungsprodukte; Rf 0-0,3 (Fließmittel V).

b) Ausschüttelung der Reaktionsprodukte

Nach Aufarbeitung eines zweiten Ansatzes wurde der amorphe Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt, auf pH 8-9 ammoniakalisiert und 7 Std. mit Chloroform perforiert. Danach wurden lediglich 20 mg eines amorphen Gemischs aus Hauptprodukt und Cevin-N-oxid isoliert. Der größte Teil des Hauptprodukts blieb in der wässrigen Phase. Diese wurde neutralisiert und vorsichtig eingedampft. Der Rückstand wurde in abs. Äthanol aufgenommen und solange mit Äther versetzt, bis ein Kristallisat entstand. DC: Die Kristalle bestanden aus reinem Cevin-N-oxid, während die Carbonylverbindung im Filtrat zurückblieb und nicht kristallisierte. Ein andermal wurde die wässrige Perforationsphase mit KOH alkalisiert und erneut mit Chloroform perforiert. Danach resultierten aus der organischen Phase lediglich wenige mg eines amorphen Produkts; Rf 0 (Fließmittel V); keine Carbonylverbindung. Die wässrige Phase wies nach der Alkalisierung diverse Zersetzungsprodukte auf.

Versuche zur Darstellung von N-Oxid-Salzen

Bei zahlreichen Aufarbeitungen konnte kein kristallines Perchlorat, Nitrat oder Hydrochlorid eines N-Oxids isoliert werden.

Oxim des N-Oxido-aldehydo-γ-lactoncevins

500 mg des rohen Cevin-N-oxid-Spaltprodukts wurden 2 Std. in 5 ml abs. Äthanol und 5 ml trockenem Pyridin mit 500 mg Hydroxylamin-HCl bei 100° am Rückfluß erhitzt. Danach wurde

i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit verd. Ammoniak auf pH 8-9 gebracht und mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknung der org. Phasen über Natriumsulfat wurde zum amorphen Rest eingeengt und aus Aceton/Äther kristallisiert. Ausbeute nach Umkristallisation: 35 mg. Der Stoff erweichte bei 300° (Kofler); ab 270° Dunkelfärbung; bei 325° Blasenbildung.

IR-Spektrum: Bande bei 1749 cm^{-1} (γ- Lacton)
Keine Carbonylabsorption bei 1725 cm^{-1}.

Der Stoff konnte wegen leichter Zersetzlichkeit nicht vollständig getrocknet werden.

$C_{27}H_{42}N_2O_9 \cdot H_2O$	Ber.:	C 58,25	H 7,97	N 5,03
(556,6)	Gef.:	C 57,91	H 7,53	N 5,10 .

A N H A N G

Zur Gehaltsbestimmung von Wasserstoffperoxid

Die jodometrische Ermittlung des Gehaltes von Wasserstoffperoxid wurde zuerst von THOMS [50] in einem zusammenfassenden Artikel beschrieben. RUPP [51)52)] hatte später unabhängig davon eine verbesserte jodometrische Analysenmethode veröffentlicht und diese auch für die Aufnahme in das Arzneibuch empfohlen. Die Wertbestimmung erschien im DAB 6 und hat sich bewährt. Die Reaktion verläuft nach folgender Gleichung:

$$H_2O_2 + 2J^- + 2H^+ \longrightarrow J_2 + 2H_2O$$

Voraussetzung hierfür ist jedoch, daß zuerst angesäuert und dann erst Jodid zugesetzt wird, weil sonst Unterwerte entstehen [53]. Ohne vorausgehende Säurezugabe tritt nämlich unter Sauerstoffentwicklung Zersetzung ein:

$$1)\quad KJ + H_2O_2 \rightarrow KJO + H_2O$$

$$2)\quad KJO + H_2O_2 \rightarrow KJ + H_2O + O_2$$

Über die Geschwindigkeit des Reaktionsablaufs finden sich unterschiedliche Angaben. Sicher ist jedoch, daß die Umsetzung nicht sofort vollständig erfolgt und daher im allgemeinen eine Wartezeit von 15-30 Minuten üblich ist (DAB6: 30 Min.). Deshalb wurden Versuche zur Katalyse der Peroxid-Jodid-Reaktion unternommen. BRODA [54] berichtete über die katalytische Aktivität von Molybdän- und Wolframsäuren.

---

50) H.THOMS, Arch.Pharmaz. 225, 335 (1887)
51) E.RUPP, Arch.Pharmaz. 238, 156 (1900)
52) E.RUPP, Arch.Pharmaz. 238, 301 (1900)
53) E.RUPP, Arch.Pharmaz. 272,57 (1934)
54) J.BRODA, Z.physik.Chem. 37, 257 (1901)

Dies nützte KOLTHOFF [55] zu einer jodometrischen Peroxidbestimmung unter Molybdat-Katalyse aus. Der Vorteil dabei ist, daß sofort titriert werden kann. Damit ist die Gegenwart von Substanzen, die langsam mit dem freigewordenen Jod reagieren, praktisch bedeutungslos.

Im DAB6 waren zwar nicht ausdrücklich, aber doch indirekt durch Zulassung einer bestimmten Acidität gewisse Säuren als Stabilisation erlaubt. Im DAB7 /BRD werden bei der konzentrierten Wasserstoffperoxid-Lösung Schwefel- und Phosphorsäure bzw. Natriumpyrophosphat direkt als Stabilisatoren erwähnt; entsprechend erfolgt bei Herstellung der verdünnten Wasserstoffperoxidlösung ein Zusatz von 0,2 Prozent verdünnter Phosphorsäure.
Das DAB7 /BRD wird die molybdat-katalysierte Methode zur jodometrischen Bestimmung von Wasserstoffperoxid einführen. Allerdings ist hierbei im Gegensatz zur Originalvorschrift eine Wartezeit von 5 Minuten vorgeschrieben. Es war nun die Frage zu entscheiden, ob mit dieser neuen Methode prinzipiell andere Werte erhalten werden als mit der DAB6-Bestimmung. Zu ihrer Klärung wurden vergleichende Versuche durchgeführt, die folgende Ergebnisse lieferten:

DAB6-Methode		DAB7/BRD-Methode	
Wartezeit	Gehalt %	Wartezeit	Gehalt %
15 Min.	3,09	5 Min. (Originalvorschrift)	3,09
30 Min. (Originalvorschr.)	3,10	30 Min.	3,08
60 Min.	3,09	60 Min.	3,09

Daraus geht hervor, daß beide Analysenverfahren innerhalb der Fehlergrenze gleiche Werte ergeben und im Hinblick auf geringe Zeitüberschreitungen praktisch nicht gestört werden.

55) I.M. KOLTHOFF, Z.analyt.Chem. 60,400 (1921)

Nach Ziffer 16 des DAB7/ BRD wird daher die DAB6-Vorschrift zur Wertbestimmung von Wasserstoffperoxid auch nach Einführung des DAB7/ BRD zulässig sein. Die verkürzte Wartezeit der DAB7-Methode wird durch den Aufwand für die stets frisch zu bereitende Molybdatlösung kompensiert, so daß kein großer Vorteil gegenüber der DAB6-Ausführung besteht.–

Bei ersten Untersuchungen an Cevin- und Veracevin-N-oxid war aufgefallen, daß ein unerwartet hoher Perjodatverbrauch auftrat. Nach Reinigung der N-Oxide von adsorbiertem Wasserstoffperoxid entsprachen die Werte den stöchiometrischen Berechnungen. Demanch resultierte der Mehrverbrauch aus dem Peroxid, dessen Menge auf diese Weise festgestellt werden konnte.

Tatsächlich kann diese Methodik zur Wertbestimmung von Wasserstoffperoxid benutzt werden. Dieses fungiert dabei ähnlich wie bei der permanganometrischen Bestimmung als Reduktionsmittel nach der Gleichung:

$$H_2O_2 + NaJO_4 \rightarrow H_2O + O_2 + NaJO_3$$

Nach umfangreichen Titrationsversuchen erwiesen sich folgende Bedingungen als günstig:

Vorschrift:

Etwa 1,5 g einer ca. 3proz. Wasserstoffperoxidlösung werden genau gewogen und in einem Meßkölbchen auf 100 ml verdünnt. Davon werden 10,00 ml in einen Jodzahlkolben abpipettiert, mit 50 ml Wasser und anschließend mit 10,00 ml 0,6proz. Natriummetaperjodatlösung versetzt. Nach 20 Min. Stehen im Dunkeln werden 10,00 ml einer etwa 0,1n Natriumarsenitlösung (enthält in 1000 ml 50 g Natriumhydrogencarbonat) und 0,2 g Kaliumjodid zugegeben und nach 10-minütigem Stehen mit 0,1n Jodlösung (Feinbürette) und Stärkelösung als Indikator titriert.

In gleicher Weise erfolgt ein Blindversuch.

Der Gehalt ergibt sich aus der Differenz Hauptversuch-Blindversuch. 1ml 0,1n Jodlösung ~ 1,701 mg H_2O_2.

Um die Perjodatmethode auf den Einfluß verschiedener Faktoren zu prüfen, wurden Titrationen der nach den Arzneibuch-methoden bestimmten Peroxidlösung (S. 104) durchgeführt:

Oxydationsdauer		Gehalt %
Einwirkungszeit der Perjodatlösung	10 Min.	3,06
	20 Min.(Vorschrift)	3,07
	30 Min.	3,08
Wasserstoffperoxid-Konzentration		
Zugegebene Menge Wasser	25 ml	3,07
	50 ml (Vorschrift)	3,09
	75 ml	3,09
Temperatur		
Thermokonstant bei (°C)	15°	3,10
	20°	3,08
	25°	3,08

Aus diesen Werten geht hervor, daß die Bestimmung von äußeren Bedingungen weitgehend unabhängig ist. Die Unterschiede geben lediglich die Schwankungsbreite der Methode wieder.

Da die Perjodatbestimmung aufwendiger als die Pharmakopöe-Methode ist, dürfte sie hauptsächlich bei einer Ermittlung von geringen Mengen Wasserstoffperoxid bzw. bei dessen Vorliegen in großer Verdünnung vor anderen volumetrischen Verfahren Vorzüge aufweisen. Dabei ist zu beachten, daß vicinale Polyhydroxyverbindungen (Zucker, Glycol, Glycerin usw.) stören.

L e b e n s l a u f

Am 1. August 1941 wurde ich, Hans-Helmut Scheltdorf, als Sohn des Apothekers Walter Scheltdorf und seiner Ehefrau Ilse, geb. Reuber, in Frankfurt/Main geboren.

Von 1947 bis 1951 besuchte ich die Grundschule in Stuttgart. 1951 trat ich in das Leonberger Progymnasium ein, wechselte 1957 zum Stuttgarter Dillmann-Gymnasium über und erhielt dort 1960 das Reifezeugnis.
Im April 1960 begann mein Praktikum in der Hubertus-Apotheke in Stuttgart, das im März 1962 mit der Pharmazeutischen Vorprüfung abgeschlossen wurde. Seit dem Sommersemester 1962 studierte ich Pharmazie an der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen und legte dort im Oktober 1965 das Staatsexamen ab. Im Dezember 1965 begann ich am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen unter der Leitung von Herrn Dozent Dr. H. Möhrle mit der Abfassung dieser Dissertation. Seit September 1966 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft tätig. Die Arbeit "Die Oxydation der Sabadilla-Alkamine" wurde im SS 1968 beendet.
Am 10. Juni 1967 heiratete ich Apothekerin Gisela Stiegler.

Meine akademischen Lehrer waren - außer Herrn Dozent Dr. H. Möhrle - die Herren Professoren und Dozenten: H. Auterhoff, K.G. Bergner, W. Cyran, E. Graf, W. Hückel (Pharmazie); M. Hanack, E. Müller, W. Rüdorff (Chemie); G. Weitzel (Physiolog. Chemie); F. Lembeck, P. Pulewka (Pharmakologie); E. Bünning, A. Grahle, K. Mägdefrau, H. Metzner (Botanik); K. Hummel (Pharmakognosie); H. Krüger (Physik); R.E. Bader (Hygiene); K.D. Mörike (Anatomie).